

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

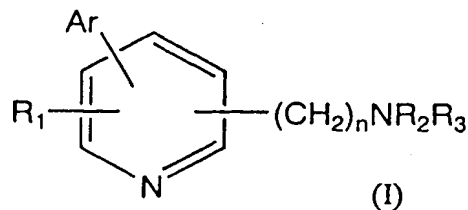


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 C07D 213/38, 213/63, 213/70, 213/71, 213/89, 401/04, 405/14, 409/04, A61K 31/44, 31/495</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/31062</p> <p>(43) 国際公開日 1999年6月24日 (24.06.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05561</p> <p>(22) 国際出願日 1998年12月9日 (09.12.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/347574 1997年12月17日 (17.12.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI &amp; CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 足立 誠(ADACHI, Makoto)[JP/JP] 〒636-0941 奈良県生駒郡平群町緑ヶ丘6-18-22 Nara, (JP) 笹谷隆司(SASATANI, Takashi)[JP/JP] 〒631-0056 奈良県奈良市丸山1-1079-86 Nara, (JP) 長命信雄(CHOMEI, Nobuo)[JP/JP] 〒593-8303 大阪府堺市上野芝向ヶ丘町1-14-16 Osaka, (JP) 福井喜一(FUKUI, Yoshikazu)[JP/JP] 〒630-0251 奈良県生駒市谷田町843-6 Nara, (JP) 安居 充(YASUI, Mitsuru)[JP/JP] 〒562-0001 大阪府箕面市箕面3-17-5 Osaka, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 山内秀晃(YAMAUCHI, Hideaki) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 特許部 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: NOVEL PYRIDINE COMPOUNDS</p> <p>(54) 発明の名称 新規ピリジン化合物</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds represented by general formula (I) and 5-HT<sub>7</sub> receptor-binding agents containing the same as the active ingredient wherein Ar represents optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; R<sub>1</sub> represents hydrogen, halogeno, alkyl, alkenyl, alkyloxy, etc.; R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> independently represent each hydrogen or optionally substituted alkyl or R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> may form together with the adjacent nitrogen atom an optionally substituted heterocycle; and n is an integer of 1 to 6.</p>		

## (57)要約

本発明は、一般式 (I)



(式中、Arは置換又は非置換のアリール基または置換又は非置換のヘテロアリール基；R<sub>1</sub>は水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキルオキシ等；R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、それぞれ独立して水素原子、置換もしくは非置換のアルキル基、またはR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は一緒になって隣接する窒素原子とともに置換又は非置換のヘテロ環を形成してもよい；nは、1～6の整数。)

で表される化合物、およびそれを有効成分として含有する5-HT<sub>7</sub>受容体結合剤を提供する。

PCTに基づいて公開される国際願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KZ	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KR	韓国	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SD	スーダン		
EE	エストニア			SE	スウェーデン		

## 明 細 書

## 新規ピリジン化合物

## 技術分野

- 5 本発明は、新規なピリジン化合物、その薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物に関する。詳細には、本発明化合物は 5-HT<sub>7</sub> (5-Hydroxytryptamine<sub>7</sub>) 受容体に作用することから、概日リズム障害治療薬、老人性睡眠障害薬、抗うつ薬、抗不安薬、循環器障害治療薬、片頭痛治療薬、鎮痛薬等として有用である。

## 10 背景技術

- セロトニン (5-Hydroxytryptamine) は、生理活性アミンの一つであり、一種のホルモンとして機能している。例えば、腸の基底顆粒細胞に存在し腸管運動を促進するほか、出血の際には血小板から血中に放出され、毛細血管を収縮するなど止血にも関係する。これとは別に、セロトニンは脳内で神経伝達物質としても働
- 15 き、催眠覚醒サイクルの調節、痛覚閾値の調節、体温調節などの機能に関係している。また、精神活動においてもセロトニンは大きな役割を果たしており、これらの機能はセロトニン受容体を介して発現する。

- 近年、新しいセロトニン受容体サブタイプが次々と発見され、現在では大きく7つのファミリーに分類されている。さらにそれぞれにサブタイプを持つものも
- 20 あり、その数は計14にも上る。その中で5-HT<sub>7</sub>受容体は最も最近になって発見されたセロトニン受容体の一つである [*Neuron*, 11 (1993) 449-458, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90 (1993) 8547-8551]。

- 中枢神経系における5-HT<sub>7</sub>受容体 mRNA は海馬 [*J. Neurochem.* 63 (1994) 456-464]、視床下部 [*Br. J. Pharmacol.* 117 (1995) 567-666] に高濃度分布することが知られている。視床下部の中でも視交叉上核は哺乳類における概日リズムの発生源であると言われている [*J. Neurochem.* 63 (1994) 456-464]。
- 25

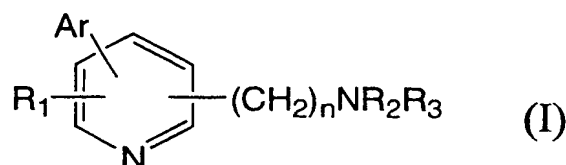
概日リズムの障害は睡眠障害のみならず、うつ病との関連が強く示唆されている [*精神神経薬理*, 18 (1996) 679-686]。重篤な症状では就業や就学不能に陥る場合もある。概日リズム異常に対し多くの治療法が試みられているが、その効果は

十分であるとは言えない。最近 *in vitro* の実験系で 5-HT<sub>7</sub> 受容体作動薬が概日リズムに変化を及ぼすことが報告されている [Neuron, 11(1993) 449-458]。従って、5-HT<sub>7</sub> 受容体作動薬は概日リズム障害治療薬や老人性睡眠障害治療薬になり得る可能性がある。また概日リズム障害とうつ病との関連から抗うつ薬にもなり得る。さらに、抗不安作用を有する薬物が概日リズムに変化を与えることが知られている [精神神経薬理, 18(1996) 697-702] ことから、抗不安薬になる可能性もある。

5-HT<sub>7</sub> 受容体はまた血管系にも分布することが明らかにされており [FEBS Lett. 370(1995) 215-221]、5-HT<sub>7</sub> 受容体作動薬は血管を拡張させることが知られている [Br. J. Pharmacol. 114 (1995) 383]。脳血管拡張は片頭痛の原因になると言われることから、5-HT<sub>7</sub> 受容体結合剤は循環器障害治療薬になるだけでなくそのアンタゴニストは片頭痛治療薬になり得る可能性がある。5-HT<sub>7</sub> 受容体は痛みとの関連も示唆されており、5-HT<sub>7</sub> 受容体結合剤は従来とは異なったタイプの鎮痛薬になる可能性もある。

#### 15 発明の開示

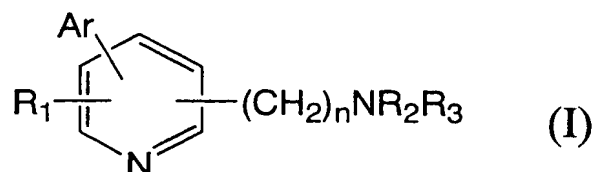
本発明の目的は、新規な 5-HT<sub>7</sub> 受容体結合剤を提供することにある。本発明者らは、鋭意検討した結果、一般式 (I)



で示される化合物群が 5-HT<sub>7</sub> 受容体に作用し、医薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、

下記式 (I)



(式中、

Ar は置換又は非置換のアリールまたは置換又は非置換のヘテロアリール：

R<sub>1</sub> はハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキルチオ、アルケニルチオ、置換又は非置換のアルキルスルホニルオキシ、アルケニルスルホニルオキシ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルケニルスルホニルオキシ、置換又は非置換のアリールアルキルオキシ、置換又は非置換のアリールアルキルチオ、置換又は非置換のアリールチオ、置換又は非置換のヘテロアリールアルキルオキシ、置換又は非置換のアリールスルホニルオキシ、ヘテロアリールスルホニルオキシ、 $-\text{OSO}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{OCONR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{OCSNR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_9$

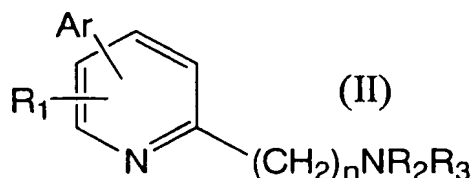
- 10 R<sub>10</sub> (R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、それぞれ独立して水素原子、アルキル、または R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> はいっしょになって隣接する窒素原子とともに置換又は非置換のヘテロ環基を形成してもよい：R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は、それぞれ独立して水素原子、置換又は非置換のアルキル、または R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> はいっしょになって隣接する窒素原子とともに置換又は非置換のヘテロ環基を形成してもよい：R<sub>8</sub> は、水素原子またはアルキル：p は、  
15 2～4 の整数：R<sub>9</sub> および R<sub>10</sub> は、それぞれ独立して水素原子またはアルキル)：

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、それぞれ独立して水素原子、置換又は非置換のアルキル、または R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> はいっしょになって隣接する窒素原子とともに置換又は非置換のヘテロ環基を形成してもよい：

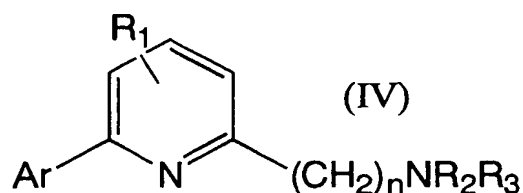
n は、1～6 の整数：

- 20 但し、Ar が置換又は非置換のヘテロアリールの場合、R<sub>1</sub> はアルキル、アルケニル又はハロゲンのいずれでもない。) で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物に関するものである。

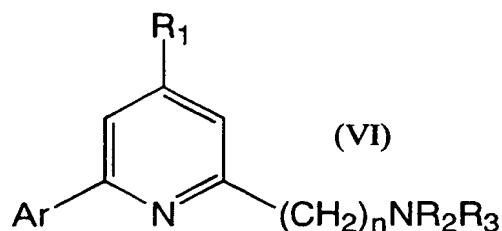
本発明は一つの形態として、一般式 (II)：



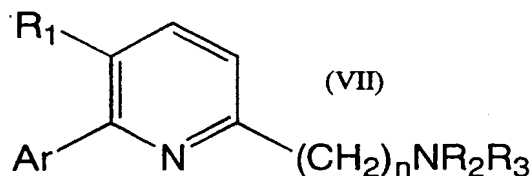
- 25 (式中、各記号は前記と同義) で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物、好ましくは一般式 (IV)：



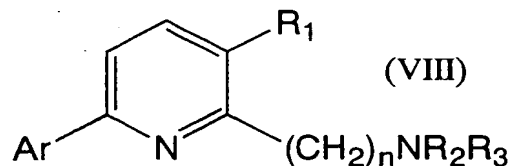
(式中、各記号は前記と同義) で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物、より好ましくは (1) 一般式 (VI) :



- 5 (式中、各記号は前記と同義) で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物、または (2) 一般式 (VII) :



(式中、各記号は前記と同義) で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物、または (3) 一般式 (VIII) :



10

(式中、各記号は前記と同義) で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を提供する。

上記化合物 (VI) の好ましい形態としては以下の通りである。

- 15 (1) Ar が置換又は非置換のアリール: R<sub>1</sub> がアルキルスルホニルオキシ、置換又は非置換のアリールアルキルオキシ、-OSO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, 又は-OCONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> (R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> はそれぞれ独立して水素又は非置換のアルキル基): R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が一緒に



なって隣接する窒素原子と共に置換又は非置換のヘテロ環基を形成する：nが1である化合物（VI）。

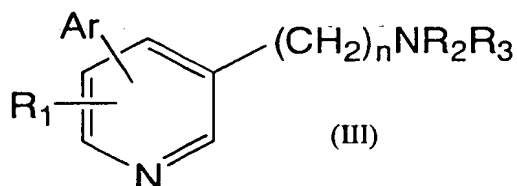
（2）Arが置換フェニル：R<sub>1</sub>がアルキルスルホニルオキシ又は置換ベンジルオキシ：R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が一緒になって隣接する窒素原子と共に置換ピペラジノを形成する、上記（1）の化合物（VI）。

（3）置換ピペラジノが置換フェニルピペラジノ又はベンゾフラン-7-イルピペラジノである、上記（2）の化合物（VI）。

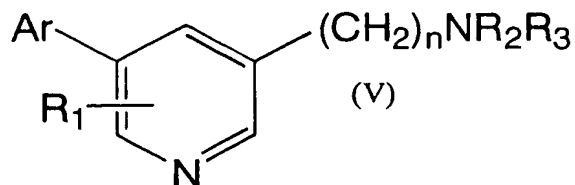
（4）Arが3-ヒドロキシフェニル、3-アルコキシフェニル又は3-ハロゲンフェニル：R<sub>1</sub>がメチルスルホニルオキシ：R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が一緒になって隣接する窒素原子と共に、4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジノを形成する、上記（1）の化合物（VI）。

（5）Arが3-ヒドロキシフェニル、3-メトキシフェニル又は3-フルオロフェニル：R<sub>1</sub>がメチルスルホニルオキシ：R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が一緒になって隣接する窒素原子と共に、4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジノを形成する、化合物（VI）。

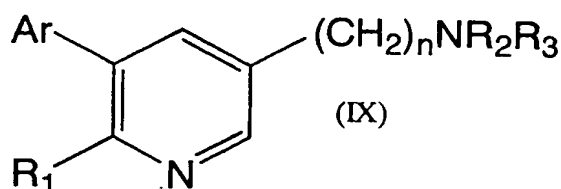
本発明は別の形態として、一般式（III）：



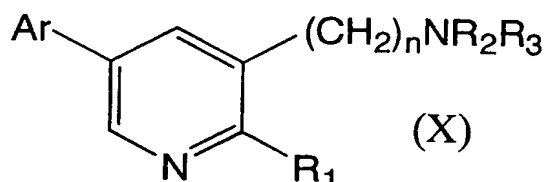
（式中、各記号は前記と同義）で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物、好ましくは一般式（V）：



（式中、各記号は前記と同義）で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物、より好ましくは（1）一般式（IX）：



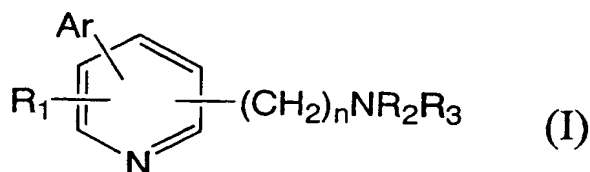
(式中、各記号は前記と同義) で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物、または (2) 一般式 (X) :



- 5 (式中、各記号は前記と同義) で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を提供するものである。

さらに本発明は別の態様として、

下記式 (I)



- 10 (式中、

Ar は置換又は非置換のアリールまたは置換又は非置換のヘテロアリール :

R<sub>1</sub> は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキルチオ、アルケニルチオ、置換又は非置換のアルキルスルホニルオキシ、アルケニルスルホニルオキシ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルケニルスルホニルオキシ、置換又は非置換のアリールアルキルオキシ、置換又は非置換のアリールアルキルチオ、置換又は非置換のアリールチオ、置換又は非置換のヘテロアリールアルキルオキシ、置換又は非置換のアリールスルホニルオキシ、ヘテロアリールスルホニルオキシ、-OSO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-OCONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-OCSNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>8</sub>)-

- 20 (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> (R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、それぞれ独立して水素原子、アルキル、または R<sub>4</sub>

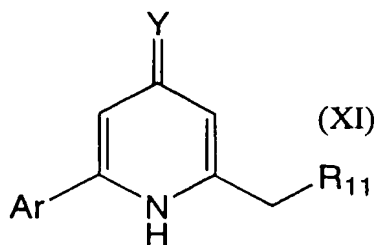
および  $R_5$  はいっしょになって隣接する窒素原子とともに置換又は非置換のヘテロ環基を形成してもよい： $R_6$  および  $R_7$  は、それぞれ独立して水素原子、置換又は非置換のアルキル、または  $R_6$  および  $R_7$  はいっしょになって隣接する窒素原子とともに置換又は非置換のヘテロ環基を形成してもよい： $R_8$  は、水素原子またはアルキル： $p$  は、2～4の整数： $R_9$  および  $R_{10}$  は、それぞれ独立して水素原子またはアルキル)：

$R_2$  および  $R_3$  は、それぞれ独立して水素原子、置換又は非置換のアルキル、または  $R_2$  および  $R_3$  はいっしょになって隣接する窒素原子とともに置換又は非置換のヘテロ環基を形成してもよい：

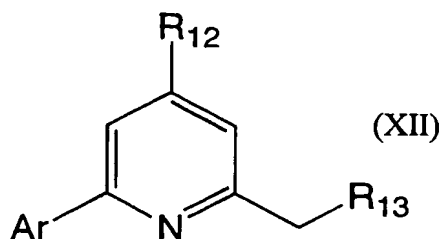
10  $n$  は、1～6の整数)で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を含有する医薬、好ましくはセロトニン受容体結合剤を提供する。

さらに本発明は、前記化合物 (II) ～ (X) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する、セロトニン受容体結合剤を提供する。上記結合剤として好ましくは、5-HT<sub>7</sub>受容体に対して親和性を有するもの、即ち5-HT<sub>7</sub>受容体のアゴニストまたはアンタゴニストであり、より好ましくはアゴニストである。また該結合剤は、5-HT<sub>7</sub>受容体に起因すると考えられる概日リズム障害や老人性睡眠障害等の治療薬として有用であり、また抗うつ薬、抗不安薬、片頭痛治療薬、鎮痛薬等としても有用であると考えられる。

20 さらに本発明は、本発明化合物の新規な中間体として一般式 (XI)

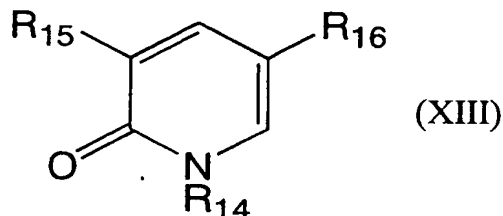


(式中、 $Y$  は酸素原子又は硫黄原子： $R_{11}$  はハロゲン又は $-NR_2R_3$ ： $Ar$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  は前記と同義) で表される化合物またはその塩、および一般式 (XII)：



(式中、 $R_{12}$ はアルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アルケニルスルホニルオキシ、又は置換若しくは非置換のアリールアルキルオキシ： $R_{13}$ はアセチルオキシ、ヒドロキシ又はハロゲン： $A_r$ は前記と同義)で表さ

5 れる化合物またはその塩、および一般式 (XIII) :



(式中、 $R_{14}$ は水素原子、アルキル、アルケニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アリールスルホニル又はヘテロアリールスルホニル： $R_{15}$ および $R_{16}$ の一方は $A_r$ を示し、他方は $-CH_2$

10  $NR_2R_3$ を示す： $A_r$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ は前記と同義)で表される化合物またはその塩を提供する。

以下、本発明について詳細に説明する。

「アリール」としては、単独又はその他の用語と組み合わせて用いられる場合、フェニル、ナフチル等が例示されるが、好ましくはフェニルである。

15 「ヘテロアリール」としては、単独又はその他の用語と組み合わせて用いられる場合、ピロリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、キノリル、フリル、ベンゾフリル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、チエニル、もしくはベンゾイソキサゾリル等が例示される。

20 これらの「アリール」または「ヘテロアリール」が置換基を有する場合、同一または異なる一以上の置換基を有していてもよく、該置換基としてはハロゲン基( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 等)、水酸基、アルキル(メチル、エチル等)、トリハロゲン化メチル( $CF_3$ 等)、アルケニル(エテニル、プロベニル等)、アルキルオキシ

- シ（メトキシ、エトキシ等）、アルコキシアルコキシ（メトキシメトキシ等）、シアノ、ニトロ、アミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイルオキシ（メチルカルバモイルオキシ等）、アルカノイル（アセチル等）、アラルキル（ベンジル等）、アルカノイルオキシ（アセチルオキシ等）、アラルカノイルオキシ（ベン
- 5 ジルカルボニルオキシ等）、メチレンジオキソ、 $-\text{NHCOR}_{17}$ 、 $-\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$ または $-\text{OCOR}_{18}\text{R}_{19}$ 等で置換されていてもよい。 $\text{R}_{17}$ 、 $\text{R}_{18}$ および $\text{R}_{19}$ は、それぞれ独立して水素原子またはアルキル（メチル、エチル等）を示し、また $\text{R}_{18}$ および $\text{R}_{19}$ はいっしょになって隣接する窒素原子とともに置換又は非置換のヘテロ環基（ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、ピロリジニル等）を形成してもよい。
- 10 Arとして好ましくは、置換アリール、特に置換フェニル（置換基：好ましくは、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジオキソメチレン、ハロゲン、シアノ、メトキシメトキシ、トリハロゲン化メチル等である。

- 「アルキル」とは、単独又はその他の用語と組み合わせて用いられる場合、メ
- 15 チル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどの1から6個の炭素原子を含有する直鎖状又は分岐状の飽和炭化水素鎖を包含する。置換アルキルの置換基としては、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキルオキシ、C3～C6シクロアルキル、前記アリール、前記ヘテロアリール等が例示される。「アルケニル」とは、エテニル、プロペニル、1-ブ
- 20 テニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、1-ヘキセニルなどの2から6の炭素原子を含有する直鎖状又は分岐状の不飽和炭化水素鎖を包含する。

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

- $\text{R}_1$ のアルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニルオキシ、アルキルスルフォニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールアルキルオキシ、及びヘテ
- 25 ロアリールアルキルオキシにおける各アルキルは、前記アルキルを意味する。 $\text{R}_1$ のアルケニルオキシ、アルケニルチオ、アルケニルスルホニルオキシ、アルケニルスルフォニル、およびアルケニルカルボニルオキシにおける各アルケニルは、前記アルケニルを意味する。

$\text{R}_1$ のアリールアルキルオキシ、アリールスルホニルオキシ、ヘテロアリール

アルキルオキシ、ヘテロアリールスルホニルオキシにおける各アリールおよびヘテロアリールは、それぞれ前記の通り意味する。

$R_1$ として好ましくは、置換アリールアルキルオキシ、特に置換ベンジルオキシ（置換基：メトキシ、ハロゲン等）、アルキルスルホニルオキシ（メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ等）、ジメチルスルファモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ等である。

$R_1$ における「 $R_4$ および $R_5$ 」並びに「 $R_6$ および $R_7$ 」によって形成される各「ヘテロ環基」は、1以上の窒素原子を有する基であり、1-ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ等が例示される。

「 $R_2$ および $R_3$ 」によって形成されるヘテロ環基とは、1以上の窒素原子を含有する5～7員の単環またはその縮合環であり、1-ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、キノリノまたはそれらのベンゼン縮合環等が例示される。これらのヘテロ環基は、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、フェニル、ベンジル、ピリジル、ピリミジニル、ベンゾフリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、1,4-ベンゾジオキサニル、1-ベンゾチエニル、インドリル、キノリノ、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル等で置換されていてもよく、さらにこれらの各置換基は、一つもしくはそれ以上のハロゲン（F、Cl、Br）、アルキル（メチル、エチル等）、水酸基、アルコキシ（メトキシ、エトキシ、プロポキシ等）、アルコキシアルコキシ（メトキシメトキシ等）、ニトロ、シアノ、カルバモイル、カルバモイルオキシ、アルキルカルバモイルオキシ（メチルカルバモイルオキシ）、メチレンジオキシ、オキソ、 $-NR_4R_5$ 等によって置換されていてもよい。 $R_4$ および $R_5$ は前記と同義である。

「 $R_2$ および $R_3$ 」によって形成されるヘテロ環基として好ましくは、置換フェニルピペリジノ（置換基：ヒドロキシ、メトキシ、i-プロポキシ、シアノ等）、ベンゾフラン-7-イルピペラジノ等である。

$n$ は1～6の整数であるが、好ましくは1～4、より好ましくは1～2である。

「5-HT<sub>7</sub>受容体結合物質」とは、5-HT<sub>7</sub>受容体に結合する作用を有する物質をいい、5-HT<sub>7</sub>受容体の有する機能を促進又は抑制する。即ち、該受容体に対するアゴニストまたはアンタゴニストを包含する。

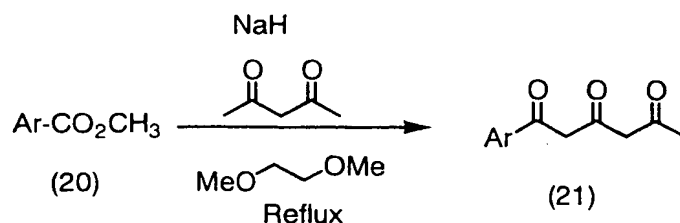
本発明化合物の製薬上許容される塩としては、無機塩基、アンモニア、有機塩基、無機酸、有機酸、塩基性アミノ酸、ハロゲンイオン等により形成される塩又は分子内塩が例示される。該無機塩基としては、アルカリ金属（Na, K等）、アルカリ土類金属（Ca, Mg等）、有機塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、コリン、プロカイン、エタノールアミン等が例示される。無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が例示される。有機酸としては、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸等が例示される。塩基性アミノ酸としては、リジン、アルギン、オルニチン、ヒスチジン等が例示される。

- 10 本発明化合物は、セロトニン受容体に起因する各種疾患に対する予防または治療薬として、人を含む動物に経口又は非経口的に投与可能である。投与剤形としては、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、坐剤等が例示される。製剤化に際しては、所望により種々の添加剤、例えば賦形剤（乳糖、マンニトール、結晶セルロース、デンプン等）、崩壊剤（カルメロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルポリピロリドン等）、結合剤（メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク等）、安定化剤、着色剤、コーティング剤を使用できる。投与量は、被験体の年齢、体重、症状や投与方法などにより変化し得るが本発明化合物に換算して、通常、成人1日当たり、経口投与の場合、約0.05mg～50mg
- 15
- 20 gであり、非経口投与の場合、約0.1mg～10mgである。

発明を実施するための最良の形態

一般式（IV）で示される本発明化合物の一つは、以下に例示する反応式2-1から反応式2-8により製造することが可能である。

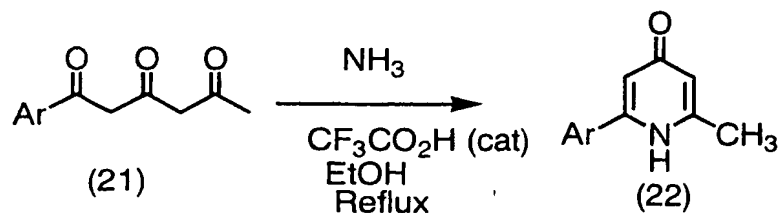
（反応式1-1）



M. L. Miles, T. M. Harris and C. R. Hauser, J. Org. Chem., 30, 1007 (1965)に記載の

方法に従って化合物(20)より化合物(21)を得る。

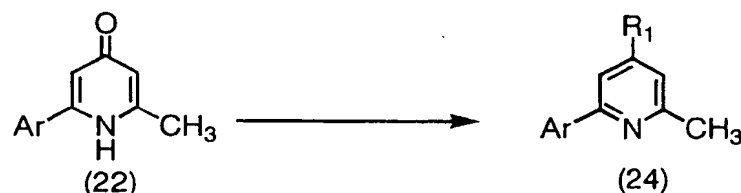
(反応式 1-2)



化合物(21)とアンモニアを反応させて化合物(22)を得る。

- 5 アンモニアは化合物(21)に対して1.2~3モルを使用するが通常1.5モルである。溶媒としてメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は通常室温~100℃、好ましくは20~80℃で反応時間は1~3時間である。必要に応じて、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、蔞酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸を添加する。
- 10

(反応式 1-3)



15

化合物(22)を塩基および試薬と反応させ化合物(24)を得る。

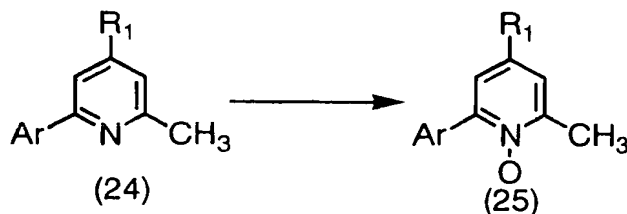
- 塩基として水素化ナトリウム、カリウム、t-ブトキシド等を用いる場合は溶媒としてテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドを使用する。また塩基としてジイソプロピルエチルアミンを用いる場合は溶媒としてジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタン等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類およびアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。試薬のアルキル化剤はヨウ化メチル、ヨウ化エチル、
- 20



ヨウ化プロピル、臭化プロピル、臭化イソプロピル、臭化ブチル、臭化ペンチル、臭化ヘキシル等の低級アルキルハライド類、ベンジルブロマイド、ベンジルクロライド、p-メトキシベンジルクロライド、p-メトキシベンジルブロマイド等のアリルアルキルハライド類、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸等の低級アルキル硫酸類、メチルメタンスルホネート、エチルメタンスルホネート等の低級アルキル低級アルキルスルホネート類、メチルp-トルエンスルホネートの低級アルキルアリアルスルホネート類が挙げられる。このようなアルキル化剤は原料(22)に対して1~1.3モル使用する。

またメタンスルホニルクロライド、エタンスルホニルクロライド、イソプロピルスルホニルクロライド等のアルキルスルホニルクロライド類、ジメチルアミノスルホニルクロライド、ジエチルアミノスルホニルクロライド等のジアルキルアミノスルホニルクロライド類、ジメチルアミノカルバモイルクロライド、ジエチルアミノカルバモイルクロライド等のジアルキルアミノカルバモイルクロライド類、クロル炭酸メチル、クロル炭酸エチル等のクロル炭酸アルキル類が挙げられる。反応温度は通常氷冷下~50℃、好ましくは氷冷下~室温である。反応時間は30分~3時間である。

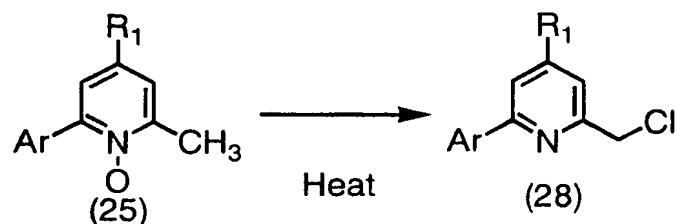
(反応式1-4)



化合物(24)と試薬を反応させ化合物(25)を得る。

試薬の過酸は過酢酸またはm-クロル過安息香酸が原料(24)に対して等モル量ないしやや過剰(1.1~1.5倍モル量)使用される。溶媒としてベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタン等のハロゲン化炭化水素類が挙げられる。反応温度は通常氷冷ないし室温下で行い、反応時間は1~65時間である。

(反応式 1 - 5')

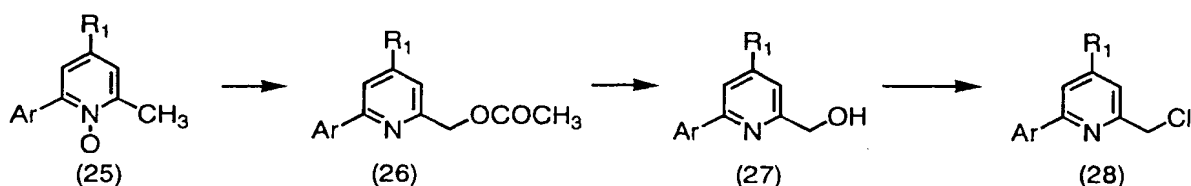


化合物 (25) と試薬を反応させて化合物 (28) を得る。

試薬はベンゼンスルホニウムクロライド、トルエンスルホニウムクロライドなどのアリルスルホニウムハライド等が使用される。溶媒としてベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタンのようなハロゲン化炭化水素類が使用される。反応温度は50～150℃で反応時間は5～48時間である。また化合物 (28) は以下に示す反応式 1 - 5' によっても得ることが出来る。

10

(反応式 1 - 5')



まず、化合物 (25) と試薬を反応させて化合物 (26) を得る。

試薬として用いられる酸無水物は、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸等が挙げられるが、好ましくは無水酢酸が使用される。反応温度は、通常70～130℃、好ましくは70～90℃であり、反応時間は100分～3時間である。

次に、化合物 (26) と塩基を反応させて化合物 (27) を得る。使用する塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の苛性アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ等が挙げられる。溶媒としてメタノール、エタノール、プロパノールのようなアルコール類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、のような芳香族炭化水素類、アセトニトリル、ジメチルムアミドまたはこれらの混合物が

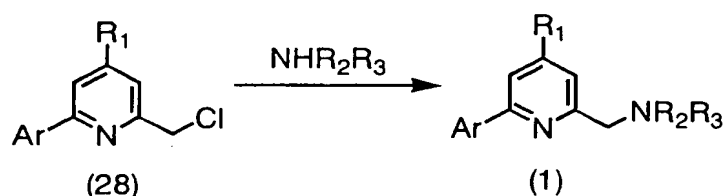
挙げられる。反応温度は通常氷冷下～100℃、好ましくは室温～50℃であり、反応時間は30分～2時間である。

更に、化合物(27)とハロゲン化剤を反応させて化合物(28)を得る。

- 5    ハロゲン化剤は、塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン等がある。溶媒としてハロゲン化剤と反応しないベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタンのようなハロゲン化炭化水素類が使用される。反応温度は通常氷冷下～100℃、好ましくは氷冷～50℃であり、反応時間は30分～3時間である。

10

(反応式1-6)



化合物(28)と一級アミンまたは二級アミンとを反応させ化合物(1)を得る。

- 15    一級アミンとしては、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、ブチルアミン、ペンチルアミン、ヘキシルアミン、シクロプロピルアミン、シクロペンチルアミン、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジメチルアミノエチルアミンおよびジエチルアミノエチルアミンが挙げられる。
- 20    二級アミンとしては、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジイプロピルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、4-ベンジルピペリジン、4-フェニルピペリジン、4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン、エチル 4-ピペリジンカルボキシレート、ピペラジン、1-メチルピペラジン、2,6-ジメチルピペラジン、1-ベンジルピペラジン、1-ピペロニルピペラジン、1-フェニルピペラジン、1-(4-クロルフェニル)ピペラジン、1-
- 25    (4-フルオロフェニル)ピペラジン、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(4-メトキシフェニル)

5    ピペラジン、1-(2-イソプロピルオキシフェニル)ピペラジン、1-(2-  
      ハイドロオキシフェニル)ピペラジン、1-(2-シアノフェニル)ピペラジン、  
      1-(3-シアノフェニル)ピペラジン、1-(4-シアノフェニル)ピペラジ  
      ン、1-(3-ハイドロオキシフェニル)ピペラジン、1-(4-ハイドロオキ  
10    シフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(2-  
      -ニトロフェニル)ピペラジン、1-(2-ピリジル)ピペラジン、1-(2-  
      ピリミジル)ピペラジン、1-(ベンゾフラン-7-イル)ピペラジン、1-(ベ  
      ンゾチオフェン-7-イル)ピペラジン、1-(2-メトキシメチルオキシフェ  
      ニル)ピペラジン、1-(3-メトキシメチルオキシフェニル)ピペラジン等が  
10    挙げられる。

      反応は通常溶媒中で行われ、溶媒の具体例としてジエチルエーテル、テトラヒ  
      ドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエ  
      ン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロルメタン、クロロホルム、ジクロル  
      エタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソ  
15    ブチルケトン等のジアルキルケトン類、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチル  
      ホルムアミドまたはこれらの混合物等が挙げられる。

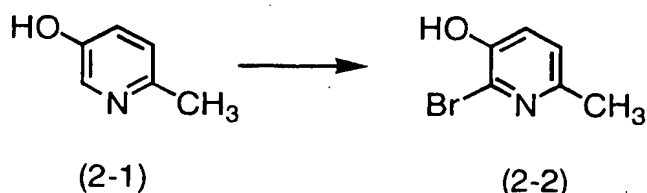
      通常、化合物(28)に対して一級アミンまたは二級アミンはモル量ないしや  
      や過剰(1.1~3倍モル量)使用されるが、大過剰使用することも可能である。  
      本反応は、酸受容体の存在下に行うことが好ましく、酸受容体の具体例としては、  
20    重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム等の重炭酸アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸  
      カリウム等の炭酸アルカリが挙げられるが一級アミンまたは二級アミンを過剰に  
      用いてそれ自体酸受容体を兼ねさせることもできる。

      反応温度は通常、室温~130℃、好ましくは室温~80℃であり、反応時間は  
      10分~15時間である。

25

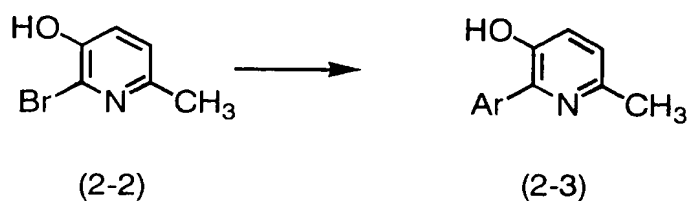
      一般式(VII)で示される本発明の化合物の一つは、以下に例示する反応式2-  
      1から反応式2-8により製造することが可能である。

      (反応式2-1)



化合物(2-1)から化合物(2-2)の合成は、Kelly Y R, Lang F R, Tetrahedron Lett., 36(30), 5319-5322(1995)に記載の反応条件で行う。

5 (反応式 2-2)

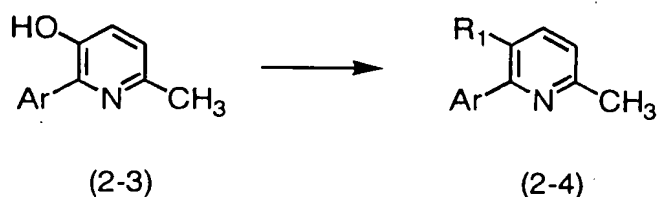


化合物(2-2)とフェニルホウ酸を反応させ化合物(2-3)を得る。

フェニルホウ酸は2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、2-ハイドロオキシフェニル、3-ハイドロオキシフェニル、4-ハイドロオキシフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニルホウ酸等が挙げられる。溶媒としてジメトキシエタン、トルエン、ジメチルホルム

15 アミドが挙げられる。一般的に触媒としてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムが使用され、塩基として炭酸ナトリウム水溶液が用いられる。反応温度

(反応式 2-3)



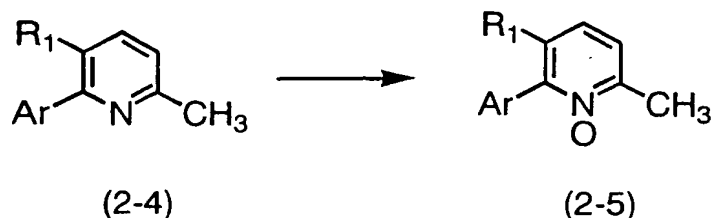
化合物(2-3)とアルキルハライドを反応させ化合物(2-4)を得る。

20 溶媒としてアセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、ジメチルホルム

アミドが挙げられる。アリールアルキルハライドはベンジルクロライド、ベンジルブロミド、p-メトキシベンジルクロライド、p-メトキシベンジルブロミド、2,4-ジメトキシベンジルクロライド、2,4-ジメトキシベンジルブロミド等が挙げられる。塩基は重炭酸アルカリ、炭酸アルカリ、苛性アルカリ、水素化

5 ナトリウム等が挙げられる。

(反応式 2-4)



化合物 (2-4) と過酸を反応させ化合物 (2-5) を得る。

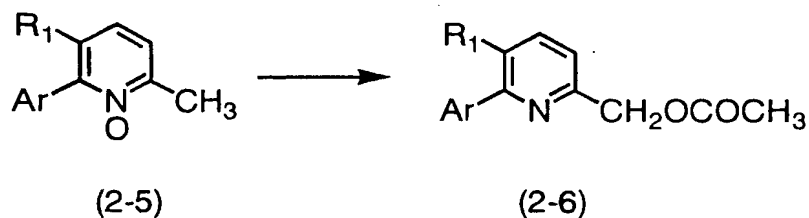
- 10 過酸は過酢酸またはm-クロル過安息香酸が原料 (2-4) に対してモル量ないしやや過剰 (1.1~1.5 倍モル量) 使用される。

溶媒としてベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロルメタン、クロロホルム。ジクロルエタン等のハロゲン化炭化水素類が挙げられる。

反応温度は通常氷冷ないし室温下で行い、反応時間は1~65時間である。

15

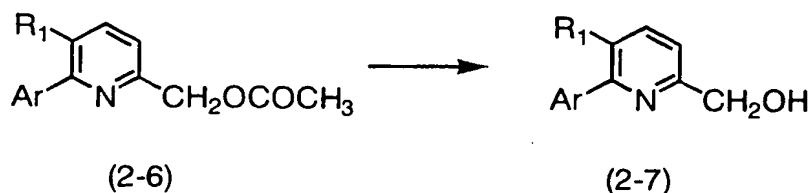
(反応式 2-5)



化合物 (2-5) と試薬を反応させ化合物 (2-6) を得る。

- 試薬として用いられる酸無水物は無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸等が
- 20 挙げられるが通常無水酢酸が使用される。反応温度は通常70~130℃、好ましくは70~90℃であり反応時間は通常10分~3時間である。

(反応式 2-6)

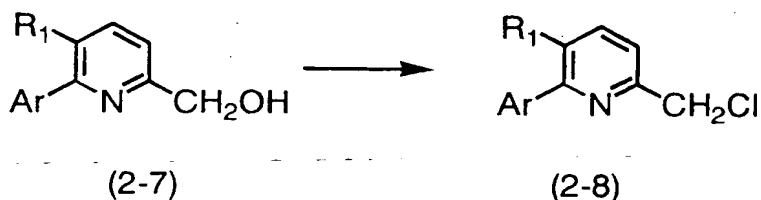


化合物(2-6)と塩基を反応させて化合物(2-7)を得る。

使用する塩基は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の苛性アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ等が挙げられる。溶媒としてメタノール、エタノール、プロパノールのようなアルコール類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドまたはこれらの混合物が挙げられる。反応温度は通常氷冷下～100℃、好ましくは室温～50℃であり、反応時間は30分～2時間である。

10

(反応式 2-7)

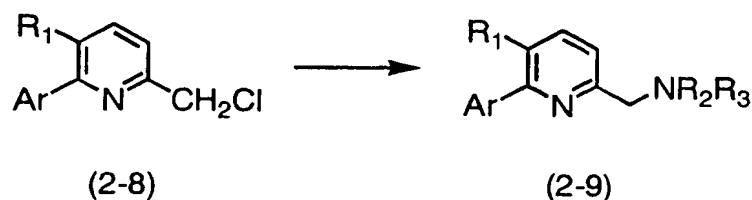


化合物(2-7)をハロゲン化剤と反応させ化合物(2-8)を得た。

ハロゲン化剤は塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン等がある。溶媒としてハロゲン化剤と反応しないベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタンのようなハロゲン化炭化水素類が使用される。反応温度は通常氷冷下または100℃、好ましくは氷冷下～50℃であり、反応時間は30分～3時間である。

20

(反応式 2-8)



化合物(2-8)と一級アミンまたは二級アミンとを反応させ化合物(2-9)を得る。

一級アミンとしては、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、ブチルアミン、ペンチルアミン、ヘキシルアミン、シクロプロピルアミン、シクロペンチルアミン、シクロヘキシルアミンおよびエタノールアミン、ジメチルアミノエチルアミン、ジエチルアミノエチルアミンが挙げられる。

また、二級アミンとはジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジイプロピルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、4-ベンジルピペリジン、4-フェニルピペリジン、4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン、エチル 4-ピペリジンカルボキシレート、ピペラジン、1-メチルピペラジン、2,6-ジメチルピペラジン、1-ベンジルピペラジン、1-ピペロニルピペラジン、1-フェニルピペラジン、1-(4-クロルフェニル)ピペラジン、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(2-イソプロピルオキシフェニル)ピペラジン、1-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン、1-(2-シアノフェニル)ピペラジン、1-(3-シアノフェニル)ピペラジン、1-(4-シアノフェニル)ピペラジン、1-(3-ヒドロキシフェニル)ピペラジン、1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(2-ニトロフェニル)ピペラジン、1-(2-ピリジル)ピペラジン、1-(2-ピリミジル)ピペラジン、1-(ベンゾフラン-7-イル)ピペラジン、1-(ベンゾチオフェン-7-イル)ピペラジン、1-(2-メトキシメチルオキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシメチルオキシフェニル)ピペラジン等が挙げられる。

反応は通常溶媒中で行われ、溶媒の具体例としてテトラヒドロフラン、ジオキ



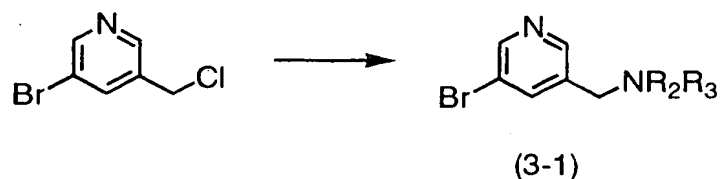
サン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のジアルキルケトン類、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドまたは  
5 これらの混合物等が挙げられる。

通常、化合物（２－８）に対して一級アミンまたは二級アミンはモル量ないしやや過剰（１．１～３倍モル量）使用されるが、大過剰使用することも可能である。本反応は、酸受容体の存在下に行うことが好ましく、酸受容体の具体例としては、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム等の重炭酸アルカリ、炭酸ナトリウム、  
10 炭酸カリウム等の炭酸アルカリが挙げられるが一級アミンまたは二級アミンを過剰に用いてそれ自体酸受容体を兼ねさせることもできる。

反応温度は通常、室温～１３０℃、好ましくは室温～８０℃であり、反応時間は１０分～１５時間である。

15 一般式（IX）で示される本発明の化合物の一つは、以下にて例示する反応式３－１から反応式３－２により製造することが可能である。

（反応式３－１）



5-ブロモ-3-クロロメチルピリジン（J. Heterocyclic Chem., 29, 971  
20 (1992)）と一級アミンまたは二級アミンとを反応させ化合物（３－１）を得る。

一級アミンとはメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、ブチルアミン、ペンチルアミン、ヘキシルアミン、シクロプロピルアミン、シクロペンチルアミン、シクロヘキシルアミンおよびエタノールアミン、ジメチルアミノエチルアミン、ジエチルアミノエチルアミンが挙げられる。

25 また、二級アミンとしては、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、４-ベンジ

ルピペリジン、4-フェニルピペリジン、4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン、エチル 4-ピペリジンカルボキシレート、ピペラジン、1-メチルピペラジン、2,6-ジメチルピペラジン、1-ベンジルピペラジン、1-ピペロニルピペラジン、1-フェニルピペラジン、1-(4-クロルフェニル)ピペラジン、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(2-イソプロピルオキシフェニル)ピペラジン、1-(2-ヒドロオキシフェニル)ピペラジン、1-(2-シアノフェニル)ピペラジン、1-(3-シアノフェニル)ピペラジン、1-(4-シアノフェニル)ピペラジン、1-(3-ヒドロオキシフェニル)ピペラジン、1-(4-ヒドロオキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(2-ニトロフェニル)ピペラジン、1-(2-ピリジル)ピペラジン、1-(2-ピリミジル)ピペラジン、1-(ベンゾフラン-7-イル)ピペラジン、1-(ベンゾチオフェン-7-イル)ピペラジン、1-(2-メトキシメチルオキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシメチルオキシフェニル)ピペラジン等が挙げられる。

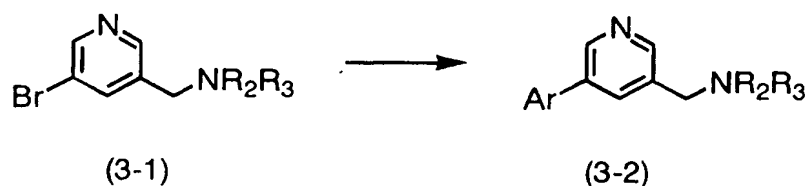
反応は通常溶媒中で行われ、溶媒の具体例としてテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のジアルキルケトン類、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドまたはこれらの混合物等が挙げられる。

通常、原料に対して一級アミンまたは二級アミンはモル量ないしやや過剰(1.1~3倍モル量)使用されるが、大過剰使用することも可能である。本反応は、酸受容体の存在下に行うことが好ましく、酸受容体の具体例としては、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム等の重炭酸アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリが挙げられるが一級アミンまたは二級アミンを過剰に用いてそれ自体酸受容体を兼ねさせることもできる。

反応温度は通常、室温~130℃、好ましくは室温~80℃であり、反応時間

は 10 分～15 時間である。

(反応式 3 - 2)



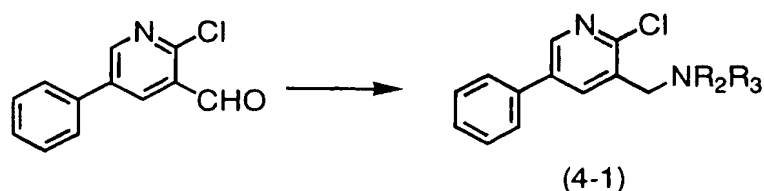
5 化合物 (3 - 1) とアリルホウ酸を反応させ化合物 (3 - 2) を得る。

アリルホウ酸はフェニルホウ酸、2-メトキシフェニルホウ酸、3-メトキシフェニルホウ酸、4-メトキシフェニルホウ酸、3,4-メチレンジオキシフェニルホウ酸、3,4-ジメトキシフェニルホウ酸、2-ヒドロオキシフェニルホウ酸、3-ヒドロオキシフェニルホウ酸、4-ヒドロオキシフェニルホウ酸、2-シアノフェニルホウ酸、3-シアノフェニルホウ酸、4-シアノフェニルホウ酸、2-チエニルホウ酸、3-チエニルホウ酸、2-フリルホウ酸、3-フリルホウ酸等が挙げられる。溶媒としてジメトキシエタン、トルエン、ジメチルホルムアミドが挙げられる。一般的に触媒としてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムが使用され、塩基として炭酸ナトリウム水溶液が用いられる。

15 反応温度は通常 80 - 100℃、反応時間は 1 - 24 時間である。

また、一般式 (X) で示される本発明の化合物の一つは、以下にて例示する反応式 4 - 1 から反応式 4 - 2 にても製造することが可能である。本製造方法自体はいかなる意味においても、本発明を制限するものではない。

20 (反応式 4 - 1)



2-クロロ-3-ホルミル-5-フェニルピリジン (Tetrahedron Lett., 37, 8231, (1996)) と一級アミンまたは二級アミンとを反応させ化合物 (4 - 1) を

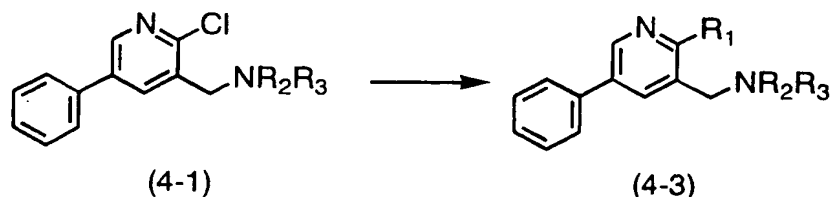
得る。

一級アミンとはメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、ブチルアミン、ペンチルアミン、ヘキシルアミン、シクロプロピルアミン、シクロペンチルアミン、シクロヘキシルアミンおよびエタノールアミン、ジメチルアミノエチルアミン、ジエチルアミノエチルアミンが挙げられる。

また、二級アミンとしては、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジイプロピルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、4-ベンジルピペリジン、4-フェニルピペリジン、4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン、エチル 4-ピペリジンカルボキシレート、ピペラジン、1-メチルピペラジン、2, 6-ジメチルピペラジン、1-ベンジルピペラジン、1-ピペロニルピペラジン、1-フェニルピペラジン、1-(4-クロルフェニル)ピペラジン、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(2-イソプロピルオキシフェニル)ピペラジン、1-(2-15  
1-ハイドロオキシフェニル)ピペラジン、1-(2-シアノフェニル)ピペラジン、1-(3-シアノフェニル)ピペラジン、1-(4-シアノフェニル)ピペラジン、1-(3-ハイドロオキシフェニル)ピペラジン、1-(4-ハイドロオキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(2-ニトロフェニル)ピペラジン、1-(2-20  
1-(2-ピリジル)ピペラジン、1-(2-ピリミジル)ピペラジン、1-(ベンゾフラン-7-イル)ピペラジン、1-(ベンゾチオフェン-7-イル)ピペラジン、1-(2-メトキシメチルオキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシオキシフェニル)ピペラジン等が挙げられる。

還元的 N-アルキル化反応の溶媒はジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタン等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類が使用される。還元剤として水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムが用いられる。反応温度は氷冷下～80℃、好ましくは室温で、反応時間は1～24時間である。

(反応式 4 - 2)

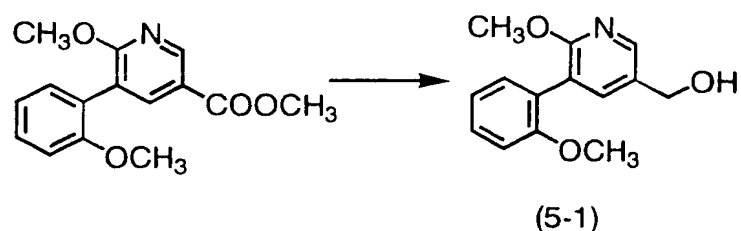


化合物 (4 - 1) とアルコキシド類またはチオフェノキシド類を反応させ化合物 (4 - 3) を得る。

- 5 アルコキシド類は、メタノール、エタノール、プロピルアルコールのようなアルキルアルコール類、ベンジルアルコール、p-メトキシベンジルアルコールのようなアリルアルキルアルコール類と水素化ナトリウムを反応させることにより選られる。チオフェノキシド類は、チオフェノール、p-メトキシチオフェノールのようなチオフェノール類と水素化ナトリウムを反応させることにより得られる。
- 10 エーテル化およびチオエーテル化の溶媒としてテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が使用される。反応温度は氷冷下～80℃、好ましくは室温で、反応時間は1～24時間である。

- 一般式 (IX) で示される本発明の化合物の一つは、以下にて例示する反応式 5 - 1 から反応式 5 - 3 により製造することが可能である。
- 15

(反応式 5 - 1)

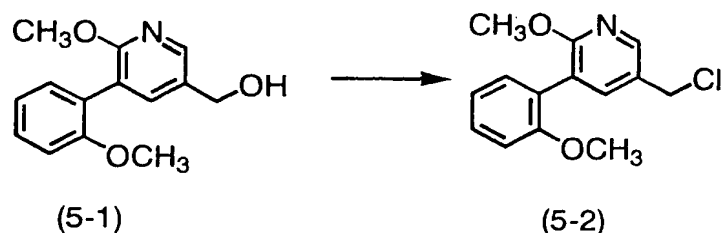


5 - (2-メトキシフェニル) - 6-メトキシニコチン酸メチルエステル (J. Org. Chem., 49, 5237 (1984)) を還元剤と反応させ化合物 (5 - 1) を得る。

- 20 還元剤としては水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムのようなアルミニウム水素化物が挙げられる。溶媒としては、エーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類が挙げられる。反応温度は-70～80℃で行われ、反応時間は10分～3時

間である。

(反応式 5 - 2)

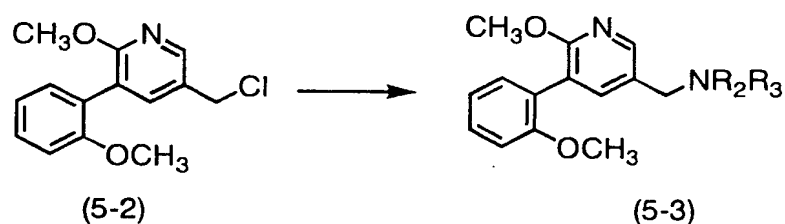


- 5 化合物 (5 - 1) とハロゲン化剤を反応させ化合物 (5 - 2) を得る。

ハロゲン化剤は塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン等が挙げられる。溶媒としては、ハロゲン化剤と反応しないベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタンのようなハロゲン化炭化水素類が使用される。反応温度は通常氷冷下または 10

10 0℃、好ましくは氷冷下～50℃である、反応時間は 30 分～3 時間である。

(反応式 5 - 3)



- 15 化合物 (5 - 2) と一級アミンまたは二級アミンを反応させ化合物 (5 - 3) を得る。

一級アミンとしては、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、ブチルアミン、ペンチルアミン、ヘキシルアミン、シクロプロピルアミン、シクロペンチルアミン、シクロヘキシルアミンおよびエタノールアミン、ジメチルアミノエチルアミン、ジエチルアミノエチルアミンなどが挙げられる。

20

また、二級アミンとしては、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルア

ミン、ジイプロピルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、4-ベンジルピペリジン、4-フェニルピペリジン、4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン、エチル 4-ピペリジンカルボキシレート、ピペラジン、1-メチルピペラジン、2, 6-ジメチルピペラジン、1-ベンジルピペラジン、1-ピペロニルピペラジン、1-フェニルピペラジン、1-(4-クロルフェニル)ピペラジン、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(2-イソプロピルオキシフェニル)ピペラジン、1-(2-ハイドロオキシフェニル)ピペラジン、1-(2-シアノフェニル)ピペラジン、1-(3-シアノフェニル)ピペラジン、1-(4-シアノフェニル)ピペラジン、1-(3-ハイドロオキシフェニル)ピペラジン、1-(4-ハイドロオキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(2-ニトロフェニル)ピペラジン、1-(2-ピリジル)ピペラジン、1-(2-ピリミジル)ピペラジン、15 1-(ベンゾフラン-7-イル)ピペラジン、1-(ベンゾチオフェン-7-イル)ピペラジン、1-(2-メトキシメチルオキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシメチルオキシフェニル)等が挙げられる。

反応は通常溶媒中で行われ、溶媒の具体例としてテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のジアルキルケトン類、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドまたはこれらの混合物等が挙げられる。

通常、化合物(5-2)に対して一級アミンまたは二級アミンはモル量ないしやや過剰(1.1~3倍モル量)使用されるが、大過剰使用することも可能である。本反応は、酸受容体の存在下に行うことが好ましく、酸受容体の具体例としては、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム等の重炭酸アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリが挙げられるが一級アミンまたは二級アミンを過剰に用いてそれ自体酸受容体を兼ねさせることもできる。

反応温度は通常、室温～130℃、好ましくは室温～80℃であり、反応時間は10分～15時間である。

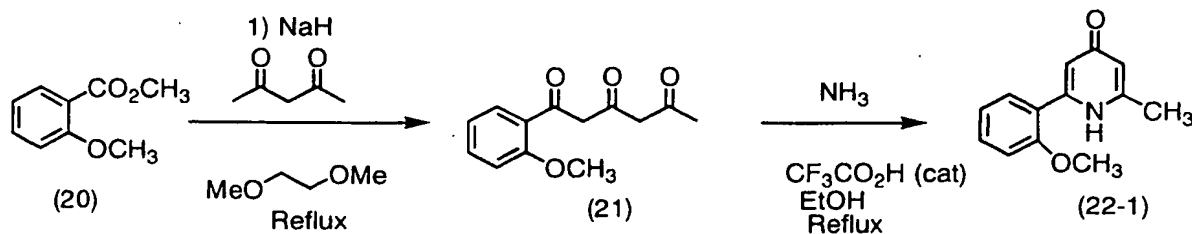
以下に実施例を示す。略号は以下の通りである。

- 5 Me = メチル ; Et = エチル ; i-Pr = イソプロピル ; MOMO = メトキシメトキシ ; Ms = メタンスルホニル



## [実施例 1]

2-メチル-6-(2-メトキシフェニル)-4-ヒリドン(22-1)の製造例



- 5 水素化ナトリウム15.5gを1,2-ジメトキシエタン200mlに懸濁させ、油浴上加熱還流下2,4-ヘンタジオン20gの1,2-ジメトキシエタン50ml溶液を20分で滴下し更に45分間還流する。次に、2-アニソ酸メチルエステル33.2gを1,2-ジメトキシエタン50mlに溶解した溶液を加熱還流下20分で滴下する。2時間加熱還流後氷水で冷却、メタノール5mlを加え過剰の水素化ナトリウムを分解、氷を加え、6N塩酸120mlを加える。エーテルで抽出、順次食塩水、希重曹水、食塩水で水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下除去する。粗生成物42.0gをトルエンに溶解させシリカゲル94gのカラムクロマトに付し10%酢酸エチル・トルエン混液で溶出、溶媒を減圧下除去し生成物37.58gを得る。これをエタノール300mlに溶解し2.45Nアンモニア・エタノール溶液98mlを加え65℃の油浴上1時間温めた後トリフルオロ酢酸1.85mlを加え油浴上3時間加熱還流する。減圧下溶媒を除去、水を加えクロロホルムで抽出、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を除去、粗生成物をメタノール・酢酸エチルより再結晶し、2-メチル-6-(2-メトキシフェニル)-4-ヒリドン(22-1)融点182-187℃の結晶22.63gを得る。母液残査11.94gをシリカゲル50gで精製後メタノール・酢酸エチルより再結晶し、融点190-192℃の結晶5.21gを得る。収率64.7%

15 NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.32(3H, s), 3.90(3H, s), 6.11(1H, br. s), 6.45(1H, br. s), 6.97-7.50(4H, m), 9.98(1H, br. s).

## [実施例 2-16]

実施例1と同様に反応を行い2-メチル-6-アリル-4-ヒリドン(22-2)～(22-16)を得た。これらの融点およびNMRを表1に示した。

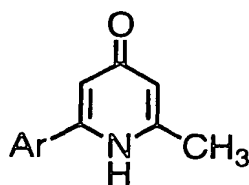


表 1-1

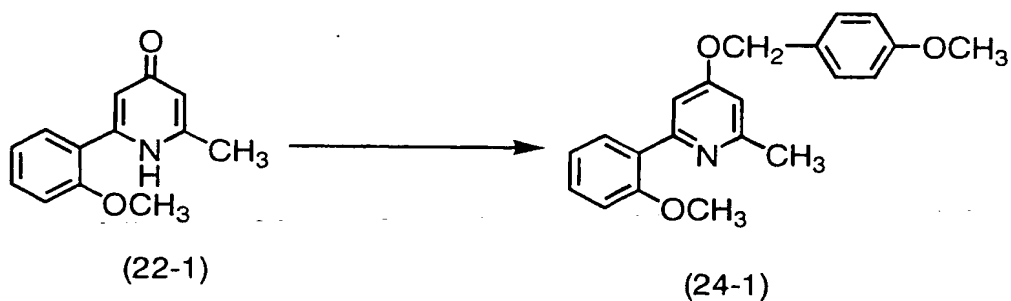
実施 例 No	化合物 No	Ar	融点 °C	NMR (d6-DMSO)
2	22-2	2-メトキシ4-クロロフェニル	246-248	2.20 and 2.38 (3H, br, s), 3.84 (3H, s), 5.93 (1H, d), 6.56 (1H, br), 7.08-7.77 (3H, m), 10.44 and 11.20 (1H, s)
3	22-3	2-メトキシ 4-フenoil	242-244	2.20 and 2.40 (3H, s), 3.80 and 3.83 (3H, s), 5.95 (1H, d), 6.59 (1H, br, s), 7.08-7.87 (3H, m)
4	22-4	3-フenoil	170-172	2.41 (3H, s), 6.15 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.21-7.72 (4H, m), 11.5 (1H, br)
5	22-5	4-フenoil	245-246	2.42 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.46-7.94 (4H, d), 10.58 (1H, s)
6	22-6	3-フルオロフェニル	198-199	2.40 (3H, s), 6.54 (1H, br, s), 6.99 (1H, br, s), 7.21-7.79 (4H, m), 10.73 (1H, br)
7	22-7	2-メトキシ 5-フルオロフェニル	188-190	2.20 and 2.40 (3H, s), 5.92 and 6.00 (1H, br, s), 6.59 (1H, br, s), 7.12-7.59 (3H, m), 10.47 and 11.22 (1H, br, s)
8	22-8	3,4-ジメトキシフェニル	178-180	2.37 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.02 (1H, br, s), 6.33 (1H, br, s), 6.83-7.23 (3H, m)
9	22-9	3,4-メチレンジオキシフェニル	275-277	2.35 (3H, s), 6.08 (2H, s), 6.52-7.54 (5H, m), 10.45 (1H, br, s)
10	22-10	4-メトキシフェニル	245-246	2.35 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.50-7.91 (6H, m), 10.43 (1H, br, s)
11	22-11	2-フリル	oil	2.04 (3H, s), 6.30 (1H, d), 6.51 (1H, m), 6.78 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.51 (1H, d)
12	22-12	2-メトキシメチルオキシフェニル	149-150	2.37 (3H, s), 3.43 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.10 (1H, s), 6.41 (1H, s), 7.04-7.32 (4H, m)

表 1 - 2

13	22-13	3-メトキシフェニル	160-162	2.38 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.14 (1H, d), 6.41-6.43 (1H, m), 6.92-7.34 (4H, m)
14	22-14	3-メチルフェニル	153-155	2.32 (3H, s), 2.37 (3H, s), 6.08 (1H, br. s), 6.34 (1H, br. s), 7.17-7.37 (4H, m), 11.09 (1H, br. s)
15	22-15	4-メトキシメチルオキシフェニル	131-133	2.36 (3H, s), 3.44 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.08 (1H, s), 6.34 (1H, s), 7.03-7.54 (4H, m)
16	22-16	3-シアノフェニル	271-274	NMR (CD3OD) 2.44 (3H, s), 6.38 (1H, s), 6.61 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.89 (1H, dt), 8.00 (1H, dt), 8.10 (1H, d)

## [実施例 17]

2-メチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン (24-1)



水素化ナトリウム 3.72 g をジメチルホルムアミド 150 ml に懸濁させ氷冷、攪拌下 2-メチル-6-(2-メトキシフェニル)-4-ピリドン (22-1) 27.8 g を加え同温度で 15 分間攪拌し更に 50℃ の油浴上 30 分攪拌する。次に氷水で冷却、4-メトキシベンジルブロマイド 28.6 g を加え 1 時間攪拌する。メタノールを加え過剰の水素化ナトリウムを分解した後氷水を加えて結晶を析出させる。結晶を濾別し、アセトン-イソプロピルエーテルより再結晶し 2-メチル-4-(4-メトキシベンジル)オキシ-6-メトキシフェニルピリジン (24-1) 融点 116-118℃ の結晶 36.3g を得る。収率 84%

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.56 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.69-7.73 (10H, m).

## [実施例 18-41]

[実施例 17]と同様に反応を行い 2-メチル-4-アルコキシ-6-アリル  
ピリジン (24-2) ~ (24-25) を得た。これらの融点および NMR を表 2  
および表 3 に示した。

5

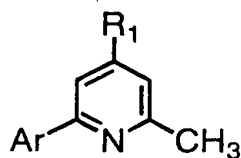


表 2-1

実施 例 No	化合物 No	Ar	R <sub>1</sub>	融点(℃)	NMR(CDCl <sub>3</sub> )
18	24-2	2-メトキシ フェニル	ベンジルオ キシ	oil	2.56(3H, s), 3.79(3H, s), 5.12(2H, s), 6.70-7.74(11H, m)
19	24-3	2-メトキシ 4-クロロフ エニル	4-メトキシ ベンジル オキシ	95-97	2.55(3H, s), 3.81(3H, s), 3.83(3H, s), 5.04(2H, s), 6.69-7.72(9H, m)
20	24-4	2-メトキシ フェニル	メトキシ	67-68	2.57(3H, s), 3.84(3H, s), 3.86(3H, s), 6.64-7.71(6H, m)
21	24-5	4-フルオロ フェニル	4-メトキシ ベンジル オキシ	110-111	2.57(3H, s), 3.83(3H, s), 5.07(2H, s), 6.69-7.95(10H, m)
22	24-6	4-メトキシ フェニル	4-メトキシ ベンジル オキシ	106-107	2.56(3H, s), 3.83(3H, s), 3.85(3H, s), 5.07(2H, s), 6.66(1H, d), 6.94(2H, d), 6.96(2H, d), 7.05(1H, d), 7.37(2H, d), 7.89(2H, d)
23	24-7	4-クロロフ エニル	メトキシ	56	2.57(3H, s), 3.89(3H, s), 6.65(1H, d), 7.01(1H, d), 7.41(2H, d), 7.89(2H, d)
24	24-8	3-ブromo フェニル	メトキシ	oil	2.58(3H, s), 3.89(3H, s), 6.66(1H, d), 7.01(1H, d), 7.31-8.12(6H, m)

表 2 - 2

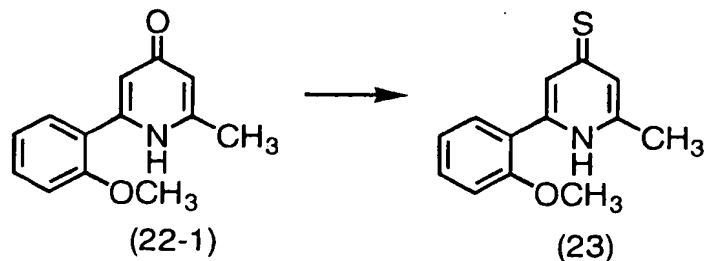
25	24-9	2-メトキシ 5-ブロモフ エニル	メトキシ	69-70	5.7 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.65 (1H, d), 7.13 (1H, d), 6.85 (1H, d), 7.43 (1H, d of d), 7.87 (1H, d)
26	24-10	フェニル	メトキシ	oil	2.56 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.64 (1H, d), 7.04 (1H, d), 7.41-7.96 (5H, m)
27	24-11	2-メトキシ 5-ブロモフ エニル	4-メトキシ ベンジル オキシ	125-127	2.56 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.70-7.88 (9H, m)
28	24-12	4-ブロモフ エニル	メトキシ	48-49	2.58 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.65 (1H, d), 7.01 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.83 (2H, d)
29	24-13	3-フルオロ フェニル	4-メトキシ ベンジル オキシ	113-114	2.58 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.73 (1H, d), 7.10 (1H, d), 6.93-7.72 (8H, m)
30	24-14	2-メトキシ 5-フルオロ フェニル	4-メトキシ ベンジル オキシ	139-141	2.56 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.05 (2H, s), 6.88-7.57 (7H, m)
31	24-15	4-クロロフ エニル	4-メトキシ ベンジル オキシ	88-89	2.57 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.71 (1H, d), 6.94 (2H, d), 7.08 (1H, d), 7.36 (2H, d), 7.41 (2H, d), 7.88 (2H, d)

表 3

実施 例 No	化合物 No	Ar	R <sub>1</sub>	融点 (℃)	NMR (CDCl <sub>3</sub> )
32	24-16	4-プロモ フェニル	4-メトキシ ベンジル オキシ	80-81	2.57(3H, s), 3.83(3H, s), 5.07(2H, s), 6.71(1H, d), 6.94(2H, d), 7.08(1H, d), 7.36(2H, d), 7.56(2H, d), 7.82(2H, d)
33	24-17	フェニル	4-メトキシ ベンジル オキシ	82-83	2.58(3H, s), 3.83(3H, s), 5.08(2H, s), 6.71(1H, d), 7.11(1H, d), 6.92-7.95(9H, m)
34	24-18	3,4-ジ メトキシフ ェニル	4-メトキシ ベンジル オキシ	110-111	2.57(3H, s), 3.83(3H, s), 3.93(3H, s), 3.98(3H, s), 5.07(2H, s), 6.67(1H, d), 7.06(1H, d), 6.91-7.58(7H, m)
35	24-19	3,4-メ チレンチオ キシ	4-メトキシ ベンジル オキシ	158-159	2.55(3H, s), 3.83(3H, s), 5.06(2H, s), 6.00H, s), 6.66(1H, d), 7.01(1H, d), 6.85-7.47(7H, m)
36	24-20	2-フリル	4-メトキシ ベンジル オキシ	122-123	2.54(3H, s), 3.83(3H, s), 5.06(2H, s), 6.50(1H, m), 6.63(1H, d), 6.94(2H, d), 7.02(1H, d), 7.12(1H, d), 7.36(2H, d), 7.51(1H, d)
37	24-21	3-メトキシ メチルオ キシフェニ ル	4-メトキシ ベンジル オキシ	oil	2.57(3H, s), 3.50(3H, s), 3.83(3H, s), 5.07(2H, s), 5.24(2H, s), 6.70(1H, d), 6.93(2H, d), 7.09(1H, d), 7.37(2H, d), 7.04-7.62(4H, m)
38	24-22	3-メトキシ フェニル	4-メトキシ ベンジル オキシ	101.5- 103	2.58(3H, s), 3.83(3H, s), 3.88(3H, s), 5.08(2H, s), 6.70-7.11(5H, m), 7.30-7.52(5H, m)
39	24-23	3-メチル フェニル	4-メトキシ ベンジル オキシ	81-82	2.42(3H, s), 2.58(3H, s), 3.83(3H, s), 5.07(2H, s), 6.70-7.77(10H, m)
40	24-24	4-メトキシ メチルオ キシフェニ ル	4-メトキシ ベンジル オキシ	67-68	2.56(3H, s), 3.49(3H, s), 3.83(3H, s), 5.06(2H, s), 5.21(2H, s), 6.66-7.90(10H, m)
41	24-25	3-シアノ フェニル	4-メトキシ ベンジル オキシ	110-111	2.58(3H, s), 3.83(3H, s), 5.09(2H, s), 6.76-8.28(10H, m)

## [実施例 4 2]

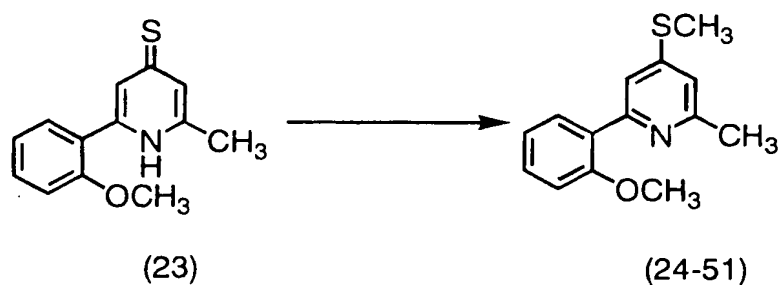
2-メチル-6-(2-メトキシフェニル)-4-チオピリドン (23)



- 5 2-メチル-6-メトキシフェニル-4-ピリドン (22-1) 2.15 g (0.01 モル) ローソン試薬 3.23 g (0.008 モル) トルエン 60 ml の混合物を 90℃ で 9 時間加温した。氷冷後析出した結晶を濾取。結晶はクロロホルムに溶かし水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去。残渣をアルミナ (100 g) のカラムクロマトで精製。クロロホルム-メタノール (100:1) 混
- 10 液溶出物として表記チオピリドンを得た。1.75 g (75.8%) 酢酸エチル-クロロホルムの混合溶媒で再結晶することで、融点 170-172℃ (分解) を示した。 NMR(CDC13) 2.36(3H, s), 3.97(3H, s), 7.03-7.63(7H, m)

## [実施例 4 3]

- 15 2-メチル-6-(2-メトキシフェニル)-4-メチルチオピリジン (24-51)



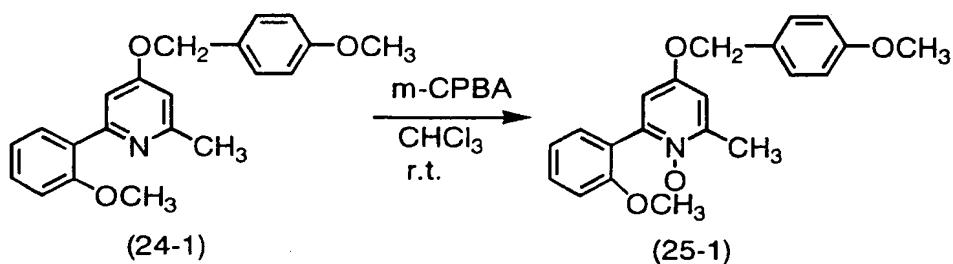
- 2-メチル-6-(2-メトキシフェニル)-4-チオピリドン (23) 1.65 g (0.00714 モル) とアセトン 66 ml の懸濁液に、氷冷下、ヨウ化
- 20 メチル 1.03 g (0.00728 モル) のアセトン溶液 5 ml を加え室温下 1

時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残差をアルミナ50gのカラムクロマトで精製。クロロホルム溶出物として2-メチル-6-(2-メトキシフェニル)-4-メチルチオ-ピリジン1.75gを油状物として得た。収率97.7%  
NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) 2.50(3H, s), 2.57(3H, s), 3.85(3H, s), 6.90-7.72(5H, m)

5

## [実施例44]

2-メチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-N-オキシド(25-1)



- 10 2-メチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン(24-1) 26.3gをクロロホルム200mlに溶解し氷冷下80% m-クロロ過安息香酸20.3gを加え同温度で1時間攪拌した後23時間室温に放置する。氷水と10gの亜硫酸ナトリウムを加えた後アンモニア水でアルカリ性とし分液、硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲル180gのカラムクロマトに付し5%メタノール・クロロホルムで溶出し油状の2-メチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-N-オキシド(25-1) 26.8gを得る。収率97.5%
- 15

NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) 2.55(3H, s), 3.80(3H, s), 3.83(3H, s), 4.99(2H, s), 6.86-7.44(10H, m).

20

## [実施例45-66]

実施例44と同様に反応を行い2-メチル-4-アルコキシ-6-アリルピリジン-N-オキシド(25-2)～(25-25)を得た。これらの融点およびNMRを表4および表5に示した。



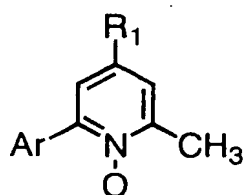


表 4 - 1

実施 例 No	化 合 物 No	Ar	R <sub>1</sub>	融点℃	NMR(CDC13)
45	25-2	2-メトキシ フェニル	4-ベンジルオキシ	oil	2.56(3H, s), 3.79(3H, s), 5.07(2H, s) 6.88-7.72(11H, 2, m)
46	25-3	2-メトキシ 4-クロロフェニル	4-(4-メトキシベンジルオキシ)	oil	2.55(3H, s), 3.79(3H, s), 3.83(3H, s), 4.99(2H, s), 6.81-7.36(9H, m)
47	25-4	2-メトキシ フェニル	メトキシ	145-146	2.58(3H, s), 3.81(3H, s), 3.84(3H, s) 6.81(2H, m), 6.98-7.08(2H, m), 7.36-7.46(2H, m)
48	25-5	3-ブロモフェニル	メトキシ	oil	2.57(3H, s), 3.87(3H, s), 6.83-7.97(6H, m)
49	25-6	フェニル	メトキシ	oil	2.58(3H, s), 3.86(3H, s), 6.85(1H, d), 6.81(1H, d), 7.43-7.82(5H, m)
50	25-7	4-フルオロフェニル	4-(4-メトキシベンジルオキシ)	oil	2.56(3H, s), 3.83(3H, s), 5.03(2H, s) 6.88-7.84(10H, m)
51	25-8	4-クロロフェニル	メトキシ	118-119	2.57(3H, s), 3.87(3H, s), 6.82(2H, s) 7.43(2H, d), 7.77(2H, d)
52	25-9	2-メトキシ 5-ブロモフェニル	メトキシ	141-142	2.56(3H, s), 3.79(3H, s), 3.84(3H, s) 6.75(1H, d), 6.83(1H, d) 6.88(1H, d) 7.47-7.54(2H, m)
53	25-10	4-ブロモフェニル	メトキシ	128-129	2.59(3H, s), 3.88(3H, s), 6.84(2H, s) 7.59(2H, d), 7.71(2H, d)
52	25-11	3-フルオロフェニル	4-(4-メトキシベンジルオキシ)	96-97	2.58(3H, s), 3.83(3H, s), 5.04(2H, s), 6.90-7.62(10H, m)

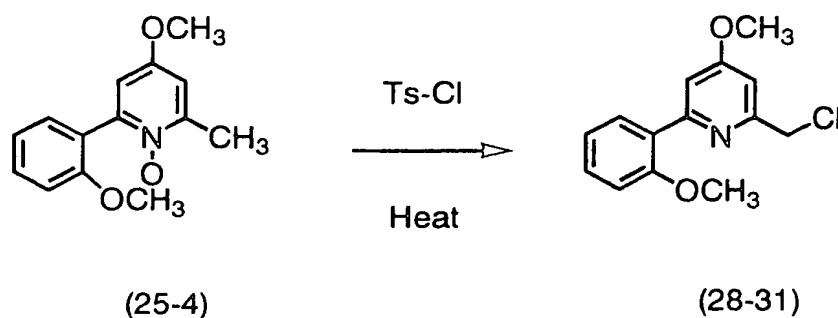
表 4 - 2

51	25-12	2-メトキシ 5-フルオロ フェニル	4-(4-メト キシベンジルオ キシ)	107- 109	2.56(3H, s), 3.77(3H , s), 3.83(3H, s) 5.00 (2H, s), 6.84-7.36(9 H, m)
55	25-13	4-クロロフ ェニル	4-(4-メト キシベンジルオ キシ)	77-119	2.57(3H, s), 3.83(3H , s), 5.03(2H, s) 6.94 (2H, d), 7.34(2H, d), 7.43(2H, d), 7.76H, d )
56	25-14	4-プロモフ ェニル	4-(4-メト キシベンジルオ キシ)	158- 160	2.56(3H, s), 3.83(3H , s), 5.03(2H, s) 6.94 (2H, d), 7.34(2H, d), 7.58(2H, d), 7.70(2H , d)
57	25-15	フェニル	4-(4-メト キシベンジルオ キシ)	oil	2.57(3H, s), 3.83(3H , s), 5.03(2H, s) 6.86 -7.81(11H, m)
58	25-16	3,4-ジメ トキシフェニ ル	4-(4-メト キシベンジルオ キシ)	oil	2.57(3H, s), 3.83(3H , s), 3.96(6H, s) 5.03 (2H, s), 6.83-7.62(9 H, m)
59	25-17	3,4-メチレ ンジオキシフ ェニル	4-(4-メト キシベンジルオ キシ)	116- 117	2.55(3H, s), 3.83(3H , s), 5.02(2H, s), 6.0 1(2H, s), 6.82-7.44( 9H, m)

表 5

実施 例 No	化 合 物 No	Ar	R <sub>1</sub>	融点℃	NMR (CDCl <sub>3</sub> )
60	25-18	4-メトキシ フェニル	4-(4-メト キシベンジルオ キシ)	oil	2.56(3H, s), 3.83(3H , s), 3.86(3H, s), 5.0 2(2H, s), 6.84-7.83( 10H, m)
60	25-19	2-フリル	4-(4-メト キシベンジルオ キシ)	135- 136	2.57(3H, s), 3.83(3H , s), 5.07(2H, s), 6.6 1(1H, m), 6.70(1H, d) , 6.94(2H, d), 7.37(2 H, d), 7.44(1H, d), 7. 57(1H, m), 8.10(1H, d )
61	25-20	3-メトキシ メチルオキシ フェニル	4-(4-メト キシベンジルオ キシ)	oil	2.57(3H, s), 3.49(3H , s), 3.83(3H, s), 5.0 3(2H, s), 5.21(2H, s) , 6.86-7.47(10H, m)
62	25-21	3-メトキシ フェニル	4-(4-メト キシベンジルオ キシ)	oil	57(3H, s), 3.83(3H, s , s), 3.84(3H, s), 5.02(2 H, s), 6.85-7.42(10H , m)
63	25-22	2-メトキシ フェニル	4-メタンスル ホニル	oil	2.59(3H, s), 3.13(3H , s), 3.81(3H, s), 7.0 1-7.76(6H, m)
64	25-23	2-メチルフ ェニル	4-(4-メト キシベンジルオ キシ)	oil	2.40(3H, s), 2.56(3H , s), 3.83(3H, s), 5.0 2(2H, s), 6.84-7.64(1 0H, m)
65	25-24	4-メトキシ メチルオキシ フェニル	4-(4-メト キシベンジルオ キシ)	oil	2.56(3H, s), 3.50(3H , s), 3.83(3H, s), 5.0 2(2H, s), 5.22(2H, s) , 6.82-7.80(10H, m)
66	25-25	3-シアノフ ェニル	4-(4-メト キシベンジルオ キシ)	oil	2.57(3H, s), 3.84(3H , s), 5.05(2H, s), 6.89 -8.14(10H, m)

5 【実施例 67】 2-クロロメチル-4-メトキシ-6-(2-メトキシフェニル)  
ピリジン (28-31)



2-メチル-4-メトキシ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-N-オキシド(25-4) 1.63 g とパラートルエンシルホニルクロライド 1.39 g をベンゼン 32 ml に溶解し油浴上 24 時間加熱還流する。氷水を加えアンモニア水でアルカリ性としクロロホルムで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後アルミナ 60 g のカラムクロマトに付しクロロホルムで溶出する。クロロホルムを除去し油状の 2-クロロメチル-4-メトキシ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン(28-31) 0.924 g を得る。収率 52.8%

NMR(CDCl<sub>3</sub>) 3.86(3H, s), 3.90(3H, s), 4.71(2H, s), 6.97-7.78(6H, m)

#### 10 [実施例 68-71]

実施例 67 と同様に反応を行い 2-クロロメチル体(28-32) ~ (28-35) を得た。これらの融点および NMR を表 6 に示した。

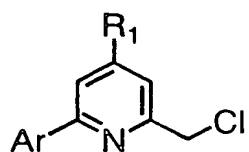
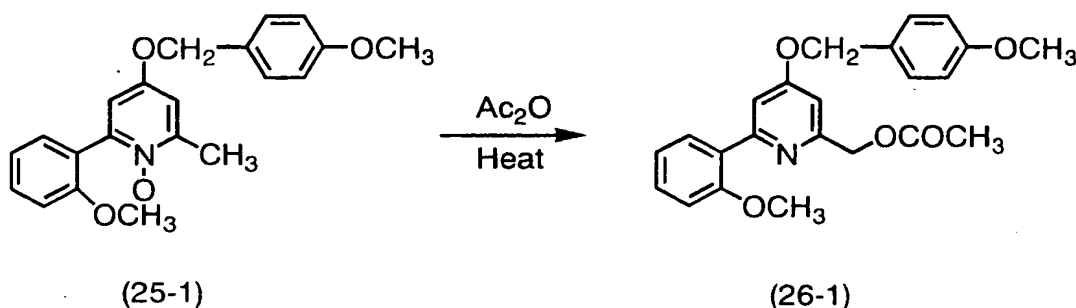


表 6

実施例 No	化合物 No	Ar	R <sub>1</sub>	融点℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> )
68	28-32	3-Br-Ph	MeO	oil	3.94(3H, s), 4.70(2H, s), 7.01(1H, d), 7.13(1H, d), 7.29-8.15(4H, m)
69	28-33	2-MeO, 5-Br-Ph	MeO	95-96	3.84(3H, s), 3.91(3H, s), 4.70(2H, s), 6.87(1H, d), 7.00(1H, d), 7.30(1H, d), 7.45(1H, d of d), 7.92(1H, d)
70	28-34	4-Cl-Ph	MeO	87-89	3.93(3H, s), 4.69(2H, s), 6.99(1H, d), 7.13(1H, d), 7.43(2H, d), 7.92(2H, d)
71	28-35	4-Br-Ph	MeO	96-98	3.93(3H, s), 4.70(2H, s), 7.00(1H, d), 7.13(1H, d), 7.48(2H, d), 7.86(2H, d)

上記反応で得られる化合物(28)は以下の実施例72から実施例120によっても得られる。

[実施例72] 2-アセトキシメチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-  
5 6-(2-メトキシフェニル)ピリジン (26-1)



2-メチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-6-(2-メトキシフェニル)  
ピリジン-N-オキシド(25-1) 26.8 gを無水酢酸134 mlに溶解し  
75℃の油浴上30分加熱する。減圧下溶媒を除去、残渣をトルエンに溶解し水  
10 加えアンモニア水でアルカリ性としトルエン抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後シリ  
リカゲル90 gで精製、20%酢酸エチル・トルエン混液溶出物をアセトン-イソプ  
ロピルエーテルより再結晶し2-アセトキシメチル-4-(4-メトキシベンジ  
ルオキシ)-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン (26-1) 融点103  
-105℃の結晶23.7 gを得る。収率 79%  
15 NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.17(3H, s), 3.82(3H, s), 3.83(3H, s), 5.07(2H, s), 5.24(2H, s), 6.8  
8-7.79(10H, m)

[実施例73-96]

実施例72と同様に反応を行い2-アセチルオキシメチル体(26-2)~(2  
20 6-26)を得た。これらの融点およびNMRを表7および表8に示した。

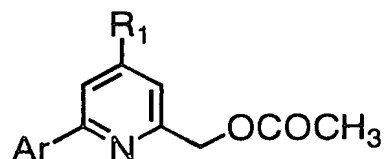


表 7 - 1

实施 例 No	化合物 No	Ar	R <sub>1</sub>	融点℃	NMR (CDCl <sub>3</sub> )
73	26-2	2-OMe, 4-Cl-Ph	4-MeOBnO	oil	2.17 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.88-7.77 (9H, m)
74	26-3	Ph	MeO	70-71	2.19 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.83 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.43-7.98 (5H, m)
75	26-4	4-F-Ph	4-MeOBnO	99-100	2.18 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.10 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.88-7.97 (10H, m)
76	26-5	4-F-Ph	H	oil	2.19 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.28 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.77 (1H, t), 8.00 (2H, d of d,)
77	26-6	3-F-Ph	4-MeOBnO	93-96	2.19 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.11 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.92-7.73 (10H, m)
78	26-7	2-MeO, 4-F-Ph	4-MeOBnO	90-91	2.17 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.02 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.89-7.62 (9H, m)
79	26-8	3-F-Ph	H	oil	2.20 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.06-7.83 (7H, m)
80	26-9	2-MeO, 3-F-Ph	H	oil	2.19 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.89-7.85 (6H, m)
81	26-10	F3C-Ph	MeO	81-83	2.20 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.88 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.71 (2H, d), 8.08 (2H, d)
82	26-11	4-Cl-Ph	4-MeOBnO	99-101	2.18 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.10 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.89 (1H, d), 6.94 (2H, d), 7.18 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.90 (2H, d)
83	26-12	4-Br-Ph	4-MeOBnO	103-106	2.18 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.10 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.90 (1H, d), 6.94 (2H, d), 7.18 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.54 (2H, d), 7.83 (2H, d)
84	26-13	Ph	4-MeOBnO	101-104	2.18 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.11 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.89 (1H, d), 7.22 (1H, d), 6.92-7.97 (9H, m)

表 7—2

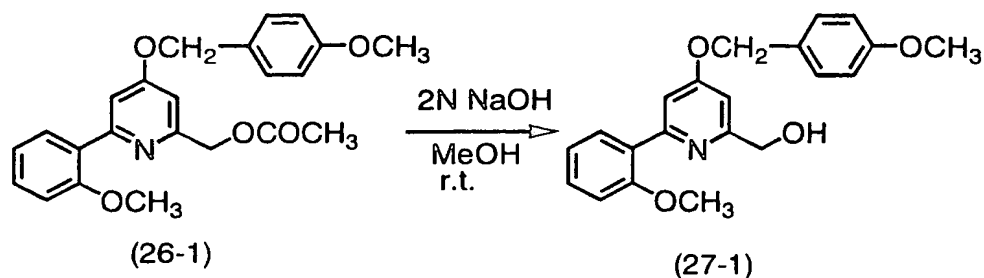
85	26-14	3,4-diMeO-Ph	4-MeOBnO	oil	2.18(3H, s), 3.83(3H, s), 3.93(3H, s), 3.98(3H, s), 5.10(2H, s), 5.25(2H, s), 6.85(1H, d), 7.16(1H, d), 6.91-7.59(7H, m)
86	26-15	4-F-Ph	MeO	60-62	2.19(3H, s), 3.92(3H, s), 5.24(2H, s), 6.82(1H, d), 7.10(1H, d), 7.13(2H, t), 7.95(2H, d of d)
87	26-16	2-MeO, 4-F-Ph	MeO	oil	2.18(3H, s), 3.85(3H, s), 3.89(3H, s), 5.23(2H, s), 6.69-7.81(5H, m)

表 8

実施例 No	化合物 No	Ar	R <sub>1</sub>	融点 °C	NMR (CDCl <sub>3</sub> )
88	26-17	3,4-Methylenedioxy	4-MeOBnO	111-112	2.18(3H, s), 3.83(3H, s), 5.09(2H, s), 5.23(2H, s), 6.01(2H, s), 6.85(1H, d), 7.12(1H, d), 6.86-7.49(7H, m)
89	26-18	4-MeO-Ph	4-MeOBnO	90-91	2.18(3H, s), 3.83(3H, s), 3.86(3H, s), 5.09(2H, s), 5.23(2H, s), 6.84(1H, d), 6.94(2H, d), 6.97(2H, d), 7.15(1H, d), 7.37(2H, d), 7.91(2H, d)
90	26-19	2-Furyl	4-MeOBnO	oil	2.16(3H, s), 3.83(3H, s), 5.09(2H, s), 5.20(2H, s), 6.52(1H, m), 7.04(1H, m), 6.81(1H, d), 6.94(2H, d), 7.21(1H, d), 7.37(2H, d), 7.51(1H, m)
91	26-20	2-Thienyl	MeO	50-51	2.10(3H, s), 3.91(3H, s), 5.21(2H, s), 6.74(1H, d), 7.07(1H, d), 7.09-7.57(3H, m)
92	26-21	3-MeOCH <sub>2</sub> O-Ph	4-MeOBnO	80-81	2.18(3H, s), 3.50(3H, s), 3.83(3H, s), 5.10(2H, s), 5.24(2H, s), 6.89(1H, d), 6.94(2H, d), 7.20(1H, d), 7.38(2H, d), 7.06-7.64(4H, m)
93	26-22	3-MeO-Ph	4-MeOBnO	128-130	2.18(3H, s), 3.83(3H, s), 3.88(3H, s), 5.10(2H, s), 5.25(2H, s), 6.88-6.98(4H, m), 7.20-7.54(6H, m)
94	26-24	3-Me-Ph	4-MeOBnO	85-86	2.18(3H, s), 2.43(3H, s), 3.83(3H, s), 5.10(2H, s), 5.26(2H, s), 6.87-7.78(10H, m)
95	26-25	4-MeOCH <sub>2</sub> O-Ph	4-MeOBnO	97-98	3.18(3H, s), 3.50(3H, s), 3.83(3H, s), 5.10(2H, s), 5.22(2H, s), 5.24(2H, s), 6.85-7.92(10H, m)
96	26-26	3-CN-Ph	4-MeOBnO	129-130	2.19(3H, s), 3.83(3H, s), 5.12(2H, s), 5.25(2H, s), 6.92-8.29(10H, m)

## [実施例 97]

2-ハイドロオキシメチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン (27-1)



5

2-アセトオキシメチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン (26-1) 23.4g をメタノール 300 ml に溶解し 2N 水酸化ナトリウム溶液 44.6 ml 加え室温下 1 時間攪拌する。減圧下濃縮し塩化アンモニウム 3.18g と水を加えて結晶を析出させる。結晶を濾別し融点 129-131℃ の 2-ハイドロオキシメチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン (27-1) 20.8g を得る。収率 99.5%

10

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3.83 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.07 (1H, br), 4.74 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.47-7.85 (10H, m)

15

## [実施例 98-119]

実施例 97 と同様に反応を行い 2-ハイドロメチル体 (27-2) ~ (27-24) を得た。これらの融点および NMR を表 9 および表 10 に示した。



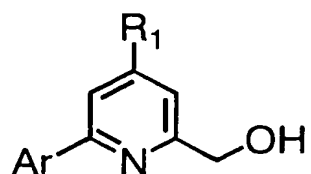


表 9 - 1

实 施 例 No	化 合 物 No	Ar	R <sub>1</sub>	融点℃	NMR (CDCl <sub>3</sub> )
98	27-2	2-MeO, 4-Cl-Ph	4-MeOBnO	112-113	3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.94 (1H, t), 4.73 (2H, d), 5.07 (2H, s), 6.75-7.82 (9H, m)
99	27-3	4-F-Ph	4-MeOBnO	110-111	3.83 (3H, s), 3.99 (1H, t), 4.75 (2H, d), 5.10 (2H, s), 6.74-7.99 (10H, m)
100	27-4	Ph	MeO	oil	3.92 (3H, s), 4.12 (1H, t), 4.76 (2H, d), 6.69 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.45-8.01 (5H, m)
101	27-5	4-F-Ph	H	oil	4.06 (1H, br), 4.82 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.61 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.76 (1H, t), 8.01 (2H, m)
102	27-6	2-MeO, 5-F-Ph	4-MeOBnO	137-139	3.82 (6H, s), 4.00 (1H, br), 4.75 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.75-7.64 (9H, m)

表 9 - 2

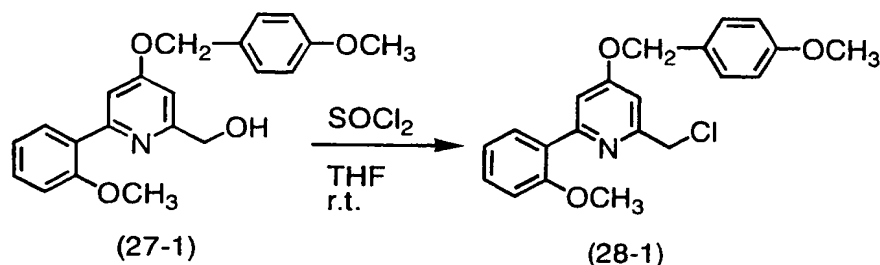
103	27-7	3-F-Ph	4-MeOBnO	77-79	3. 83 (3H, s), 4. 00 (1H, br), 4. 76 (2H, s), 5. 11 (2H, s), 6. 79-7. 76 (10H, m)
104	27-8	4-Cl-Ph	4-MeOBnO	90-92	3. 83 (3H, s), 3. 96 (1H, t), 4. 75 (2H, d), 5. 10 (2H, s), 6. 76 (1H, d), 6. 94 (2H, d), 7. 19 (1H, d), 7. 36 (2H, d), 7. 43 (2H, d), 7. 91 (2H, d)
105	27-9	4-Br-Ph	4-MeOBnO	99-100	3. 83 (3H, s), 3. 95 (1H, t), 4. 75 (2H, d), 5. 10 (2H, s), 6. 77 (1H, d), 6. 94 (2H, d), 7. 19 (1H, d), 7. 36 (2H, d), 7. 59 (2H, d), 7. 85 (2H, d)
106	27-10	Ph	4-MeOBnO	oil	3. 83 (3H, s), 4. 10 (1H, t), 4. 75 (2H, d), 5. 10 (2H, s), 6. 75 (1H, d), 7. 23 (1H, d), 6. 92-8. 00 (9H, m)
107	27-11	3, 4-di-MeO-Ph	4-MeOBnO	oil	3. 83 (3H, s), 3. 94 (3H, s), 3. 97 (3H, s), 4. 08 (1H, t), 4. 74 (2H, d), 5. 10 (2H, s), 6. 71 (1H, d), 7. 17 (1H, d), 6. 92-7. 58 (7H, m)
108	27-12	4-CF <sub>3</sub> -Ph	MeO	77-78	3. 80 (1H, br, s), 3. 93 (3H, s), 4. 78 (2H, s), 6. 72 (1H, d), 7. 19 (1H, d), 7. 72 (2H, d), 8. 09 (2H, d)
109	27-13	4-F-Ph	MeO	80-81	3. 91 (3H, s), 3. 99 (1H, br, s), 4. 75 (2H, s), 6. 67 (1H, d), 7. 10 (1H, d), 7. 15 (2H, t), 7. 97 (2H, d of d)
110	27-14	2-MeO, 4-F-Ph	MeO	147-148	3. 87 (3H, s), 3. 89 (3H, s), 4. 74 (2H, s), 6. 71 (1H, d), 6. 69 (1H, d), 6. 81 (1H, d), 7. 29 (1H, d), 7. 82 (1H, d of d)
111	27-15	3, 4-Methylenedioxy-Ph	4-MeOBnO	97-98	3. 83 (3H, s), 4. 03 (1H, t), 4. 73 (2H, d), 5. 08 (2H, s), 6. 02 (2H, s), 6. 70 (1H, d), 7. 12 (1H, d), 6. 87-8. 50 (7H, m)

表 10

実施例 No	化合物 No	Ar	R <sub>1</sub>	融点℃	NMR (CDCl <sub>3</sub> )
112	27-16	4-MeO-Ph	4-MeOBnO	oil	3.83 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.16 (1H, br, s), 4.73 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.69 (1H, d), 6.94 (2H, d), 6.98 (2H, d), 7.16 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.94 (2H, d)
113	27-17	2-Furyl	4-MeOBnO	129	3.83 (3H, s), 3.84 (1H, t), 4.70 (2H, d), 5.09 (2H, s), 6.53 (1H, m), 6.68 (1H, d), 6.94 (2H, d), 7.08 (1H, d), 7.36 (2H, d), 7.51 (1H, m)
114	27-18	2-Thienyl	MeO	oil	3.89 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.61 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.11 (1H, d of d), 7.39 (1H, d of d), 7.60 (1H, d of d)
115	27-19	3-MOMO-Ph	4-MeOBnO	69-70	3.51 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.75 (2H, s), 5.10 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.75 (1H, d), 6.94 (2H, d), 7.21 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.08-7.67 (4H, m)
116	27-20	2-MeO-Ph	4-MeOBnO	117-119	3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.07 (1H, br, s), 4.75 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.75 (1H, d), 6.92-6.99 (3H, m), 7.21-7.54 (6H, s)
117	27-22	3-Me-Ph	4-MeOBnO	96-98	2.44 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.10 (1H, br, s), 4.75 (2H, d), 5.10 (2H, s), 6.75-7.81 (10H, m)
118	27-23	4MeOCH <sub>2</sub> O-Ph	4-MeOBnO	101-103	3.50 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.13 (1H, br, s), 4.73 (2H, d), 5.09 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.70-7.94 (10H, m)
119	27-24	3-CN-Ph	4-MeOBnO	133-134	3.73 (1H, t), 3.83 (3H, s), 4.77 (2H, d), 5.12 (2H, s), 6.84-8.29 (10H, m)

## [実施例 1 2 0]

2-クロロメチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン(28-1)



- 5 2-ハイドロオキシメチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン(27-1) 23.27 gをテトラヒドロフラン 470 mlに溶解させ氷冷、攪拌下塩化チオニル9.44 mlを加え1時間室温で攪拌する。減圧下テトラヒドロフランを除去、氷水を加え重炭酸ソーダ水溶液でアルカリ性としクロロホルムで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後シリカゲル
- 10 120gのカラムクロマトに付し2.5%アセトニトリル・クロロホルム混液溶出物をアセトン-イソプロピルエーテルより再結晶し、融点117-119℃の2-クロロメチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン(28-1) 22.32 gを得る。収率 91.2%

NMR(CDCl<sub>3</sub>) 3.82(3H,s),3.83(3H,s),4.70(2H,s),5.08(2H,s),6.92-7.79(10H,m)

15

## [実施例 1 2 1 - 1 4 3]

実施例 1 2 0と同様に反応を行い2-クロロメチル体(28-2)～(28-25)を得た。これらの融点およびNMRを表11および表12に示した。

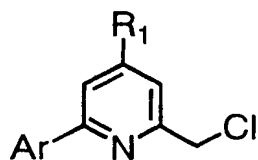


表 1 1 - 1

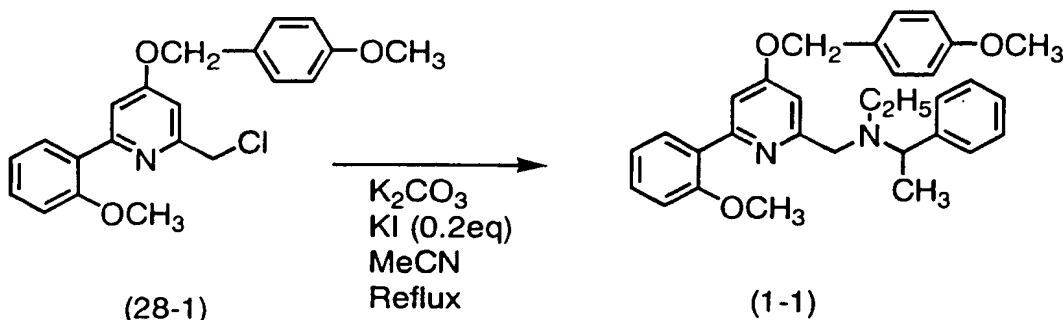
実施例 No	化合物 No	Ar	R <sub>1</sub>	融点℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> )
121	28-2	2-MeO,4-Cl-Ph	4-MeOBnO	98-99	3.83(6H,s),4.68(2H,s),5.09(2H,s),6.92-7.79(9H,m)
122	28-3	Ph	MeO	oil	3.94(3H,s),4.71(2H,s),7.00(1H,d),7.16(1H,d),7.43-7.48(3H,m),7.93(2H,m)
123	28-4	4-F-Ph	4-MeOBnO	87-88	3.83(3H,s),4.69(2H,s),5.11(2H,s),6.93-7.98(10H,m)
124	28-5	4-F-Ph	H	54-55	4.74(2H,s),7.43(1H,d),7.62(1H,d),7.79(1H,t),8.00(4H,m)
125	28-6	3-F-Ph	4-MeOBnO	116-117	3.83(3H,s),4.70(2H,s),5.12(2H,s),6.93-7.73(10H,m)
126	28-7	2-MeO,5-F-Ph	4-MeOBnO	110-111	3.81(3H,s),3.83(3H,s),4.70(2H,s),5.09(2H,s),6.88-7.65(9H,m)
127	28-8	Ph	4-MeOBnO	118-119	3.83(3H,s),4.71(2H,s),5.12(2H,s),7.06(1H,d),7.22(1H,d),6.93-7.97(9H,m)
128	28-9	3,4-di-MeO-Ph	4-MeOBnO	89-90	3.83(3H,s),3.93(3H,s),3.98(3H,s),4.70(2H,s),5.11(2H,s),7.03(1H,d),7.12(1H,d),6.91-7.58(7H,m)
129	28-10	4-Cl-Ph	4-MeOBnO	97-98	3.84(3H,s),4.69(2H,s),5.12(2H,s),7.07(1H,d),6.95(2H,d),7.19(1H,d),7.38(2H,d),7.42(2H,d),7.91(2H,d)
130	28-11	4-Br-Ph	4-MeOBnO	96-97	3.84(3H,s),4.69(3H,s),5.12(2H,s),7.07(1H,d),6.95(2H,d),7.19(1H,d),7.38(2H,d),7.58(2H,d),7.84(2H,d)
131	28-12	4-F <sub>3</sub> C-Ph	MeO	97-98	3.97(3H,s),4.72(2H,s),7.06(1H,d),7.25(1H,d),7.73(2H,d),8.11(2H,d)
132	28-13	4-F-Ph	MeO	85-86	3.93(3H,s),4.69(2H,s),6.98(1H,d),7.11(1H,d),7.14(2H,t),7.96(2H,d of d)
133	28-14	2-MrO,4-F-Ph	MeO	91-92	3.85(3H,s),3.90(3H,s),4.62(2H,s),6.69-6.80(2H,m),6.97(1H,d),7.27(1H,d),7.79(1H,d of d)
134	28-15	4-MeO-Ph	MeO	68-69	3.83(3H,s),3.86(3H,s),4.69(2H,s),5.10(2H,s),6.92-7.93(10H,m)

表 1 2

実施例 No	化合物 No	Ar	R <sub>1</sub>	融点℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> )
135	28-16	3,4-Methylenedioxy-Ph	4-MeOBnO	103-104	3.83(3H,s) 4.67(2H,s),5.10(2H,s),6.01(2H,s),6.86-7.49(9H,m)
136	28-17	2-Furyl	4-MeOBnO	122-123	3.83(3H,s),4.65(2H,s),5.10(2H,s),6.52(1H,d of d),6.94(2H,d),6.98(1H,d),7.05(1H,m),7.21(1H,d),7.37(2H,d),7.52(1H,m)
137	28-18	2-Thienyl	MeO	73-74	3.92(3H,s),4.66(2H,s),6.92(1H,d),7.08(1H,d),7.10(1H,d of d),7.39(1H,d of d),7.58(1H,d of d)
138	28-19	3-MOM-O-Ph	4-MeOBnO	69-70	3.50(3H,s),3.83(3H,s),4.70(2H,s),5.11(2H,s),5.24(2H,s),6.95(2H,d),7.07(1H,d),7.20(1H,d),7.38(2H,d),7.08-7.64(4H,m)
139	28-20	3-HO-Ph	4-MeOBnO	62-76	3.83(3H,s),4.70(2H,s),5.11(2H,s),6.86-7.49(10H,m)
140	28-21	3-MeO-Ph	4-MeOBnO	111-112	3.83(3H,s),3.88(3H,s),4.71(2H,s),5.11(2H,s),6.93-7.54(10H,m)
141	28-23	3-Me-Ph	4-MeOBnO	79-80.5	2.43(3H,s),3.83(6H,s),4.71(2H,s),5.11(2H,s),6.93-7.78(10H,m)
142	28-24	4-MeOCH <sub>2</sub> O-Ph	4-MeOBnO	71-72	3.49(3H,s),3.83(3H,s),4.69(2H,s),5.11(2H,s),5.22(2H,s),6.92-7.92(10H,m)
143	28-25	3-CN-Ph	4-MeOBnO	154-155	NHR(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.77(3H,s),4.79(2H,s),5.24(2H,s),6.98-8.57(10H,m)

## [実施例 1 4 4]

2-(N-エチル- $\alpha$ -メチル-ベンジルアミノ)メチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン (1-1)



2-クロロメチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン (28-1) 500mg、N-エチル-α-メチルベンジルアミン 262mg、炭酸カリ 187mg、ヨウ化カリ 45mg、アセトニトリル 10mlの混合物を油浴上 3.5 時間加熱還流する。減圧下溶媒を除去し残査をトルエンに溶かしシリカゲル 6.5gのカラムクロマトに付し10%酢酸エチル・トルエン混液で溶出し無色油状の2-(N-エチル-α-メチルベンジルアミノ)メチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン (1-1) 621mgを得る。収率 95.2%

10 NMR(CDCl<sub>3</sub>)1.05(3H,t,),1.39(3H,d),2.60(2H,m)3.71(1H,q,),3.81(1H,q),3.81(3H,s),3.83(3H,s),3.99(1H,5.06(2H,s),6.92-7.73(15H,m)

[実施例 145-265]

実施例 144と同様に反応を行い 2-アルキルアミノメチル体 (1-2) ~  
 15 (1-122)を得た。これらの融点および NMR は表 13 から表 24 に示した。

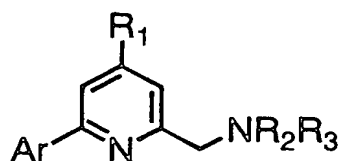


表 1 3 - 1

实施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Ar	熔点 °C	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
145	1-2				146-147	2.78(4H,m), 3.12(4H,m), 3.79(2H,s), 3.82(3H,s), 3.83(3H,s), 3.87(3H,s), 5.09(2H,s), 6.85-7.79(14H,m)
146	1-3				132-133	2.78(4H,m), 3.13(4H,m), 3.79(2H,s), 3.83(3H,s), 3.85(3H,s), 3.88(3H,s), 5.11(2H,s), 6.86-7.79(13H,m)
147	1-4				105-106	1.05-1.06(6H,m), 2.57(4H,m), 3.73(2H,s), 3.84(6H,s), 5.11(2H,s), 6.93-7.76(9H,m)
148	1-5				125-126	1.83-2.30(6H,m), 2.53(1H,m), 3.07(2H,m), 3.73(2H,s), 3.80(3H,s), 3.83(3H,s), 5.10(2H,s), 6.91-7.76(14H,m)
149	1-6				127-128	1.63(2H,m), 2.18(2H,m), 2.60(2H,m), 2.86(2H,m), 3.77(2H,s), 3.81(3H,s), 3.83(3H,s), 5.10(2H,s), 6.91-7.76(13H,m)
150	1-7				139-140	2.71(4H,m), 3.22(4H,m), 3.75(2H,s), 3.81(3H,s), 3.83(3H,s), 5.09(2H,s), 6.85-7.76(14H,m)
151	1-8				74-78	2.30(3H,s), 2.47(4H,m), 2.58(4H,m), 3.69(2H,s), 3.82(3H,s), 3.83(3H,s), 5.07(2H,s), 6.91-7.77(9H,m)



表 1 3 - 2

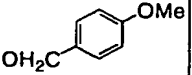
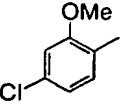
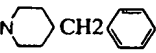
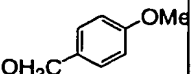
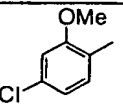
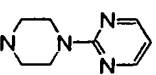
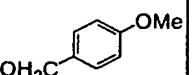
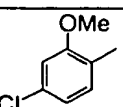

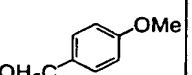
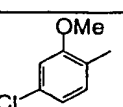
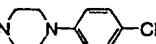
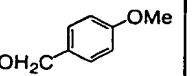
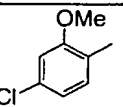
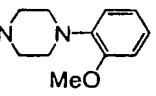
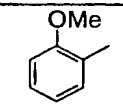
152	1-9	N(Et) <sub>2</sub>			oil	1.07(6H,t),2.61(4H,q),3.75(2H,s),3.83(6H,s),5.07(2H,s),6.91-7.75(9H,m)
153	1-10				oil	2.52(4H,m),2.57(4H,m),3.53(2H,s),3.69(2H,s),3.82(6H,s),5.07(2H,s),6.91-7.73(14H,m)
154	1-11				oil	2.61(4H,m),3.86(4H,m),3.73(2H,s),3.83(6H,s),5.09(2H,s),6.48(1H,t),6.92-7.74(7H,m),8.31(2H,d)
155	1-12				157-158	2.76(4H,m),3.15(4H,m),3.77(3H,s),3.81(3H,s),3.83(3H,s),5.09(2H,s),6.86-7.76(13H,m)
156	1-13				184-186	2.75(4H,m),3.21(4H,m),3.81(3H,s),3.83(3H,s),5.09(2H,s),6.82-7.75(13H,m)
157	1-14		MeO		100-101	2.79(4H,m),3.14(4H,m),3.79(2H,s),3.85(3H,s),3.86(3H,s),3.89(3H,s),6.84-7.78(10H,m)

表 1 4 - 1

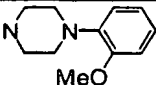
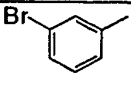
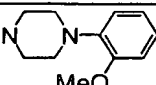

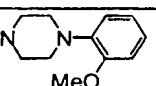
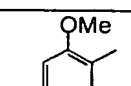
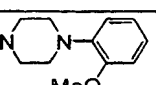
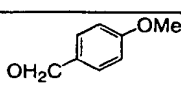
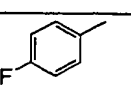
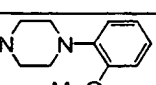
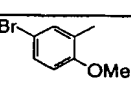
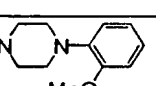
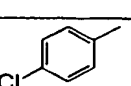
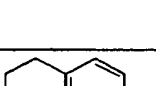

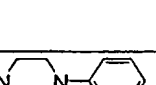
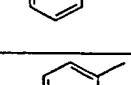


実施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Ar	融点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
158	1-15		MeO		123-124	2.79(4H,m), 3.15(4H,m), 3.80(2H,s), 3.86(3H,s), 3.93(3H,s), 6.84-8.14(10H,,m)
159	1-16		MeO		136-137	2.81(4H,m), 3.16(4H,m), 3.82(2H,s), 3.87(3H,s), 3.93(3H,s), 6.85-7.99(11H,m)
160	1-17		MeO		135-149 HCl-塩	2.79(4H,m), 3.14(4H,m), 3.78(2H,s), 3.86(3H,s), 3.89(3H,s), 6.88-7.76(9H,m)
161	1-18				126-127	2.77(4H,m), 3.12(4H,m), 3.79(2H,s), 3.82(3H,s), 3.86(3H,s), 5.12(2H,s), 6.86-
162	1-19		MeO		135-149 HCl-塩	3.24(4H,m), 3.95(4H,m), 3.85(3H,s), 3.86(3H,s), 3.92(3H,s), 6.85-7.92(9H,m)
163	1-20		MeO		105-106	2.93(4H,m), 3.23(4H,m), 3.86(3H,s), 3.94(5H,s), 6.85-7.13(6H,m), 7.43(2H,d), 7.92 (2H,d)
164	1-21		MeO		138-140 HCl-塩	2.93(4H,m), 3.82(3H,s), 3.86(3H,s), 3.87(3H,s), 3.93(2H,s), 6.97-7.78(10H,m)
165	1-22		MeO		118-119	2.84(4H,m), 3.17(4H,m), 3.83(2H,s), 3.86(3H,s), 3.93(3H,s), 6.84-7.09(6H,m), 7.58(2H,d), 7.85(2H,d)
166	1-23		H		122-124	2.82(4H,m), 3.15(4H,m), 3.86(3H,s), 6.84-7.05(4H,m), 7.45(1H,d), 7.56(1H,d), 7.74(1H,t), 8.00(2H,d of d)

表 1 4 - 2

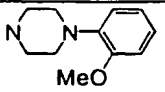
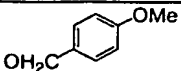
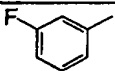
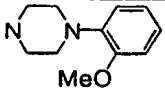
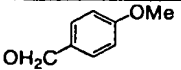
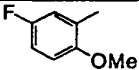
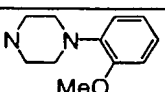
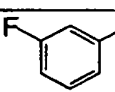
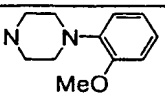
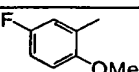
167	1-24				oil	2.86(4H,m),3.18(4H,m),3.82(5H,s),3.86(3H,s),5.14(2H,s),6.85-7.74(14H,m)
168	1-25				oil	2.87(4H,m),3.19(4H,m),3.81(3H,s),3.82(3H,s),3.86(3H,s),5.12(2H,s),6.85-7.61(13H,m)
169	1-26		H		117-118	2.86(4H,m),3.16(4H,m),3.86(3H,s),3.87(2H,s),6.85-7.80(11H,m)
170	1-27		H		131-132 fuma rat	2.84(4H,m),3.17(4H,m),3.84(3H,s),3.86(3H,s),3.89(2H,s),6.85-7.78(10H,m)

表 15 - 1

实施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Ar	熔点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
171	1-28				102-103	2.78(4H,m), 3.13(4H,m), 3.80(2H,s), 3.81(3H,s), 3.86(3H,s), 5.12(2H,s), 6.85-7.40(10H,m), 7.57(2H,d), 7.84(2H,d)
172	1-29				112-113	2.78(4H,m), 3.13(4H,m), 3.80(2H,s), 3.81(3H,s), 3.86(3H,s), 5.12(2H,s), 6.86-7.36(10H,m), 7.41(2H,d), 7.90(2H,d)
173	1-30				111-112	2.79(4H,m), 3.13(4H,m), 3.82(3H,s), 3.86(3H,s), 5.13(2H,s), 6.84-7.98(15H,m)
174	1-31				oil	2.80(4H,m), 3.14(4H,m), 3.82(5H,s), 3.86(3H,s), 3.93(3H,s), 3.98(3H,s), 5.13(2H,s), 6.85-7.60(13H,m)
175	1-32		MeO		96-97	2.81(4H,m), 3.16(4H,m), 3.82(2H,s), 3.86(3H,s), 3.94(3H,s), 6.85-7.15(6H,m)
176	1-33				144-145	1.34(6H,d), 2.75(4H,m), 3.16(4H,m), 3.78(2H,s), 3.81(3H,s), 4.60(1H,m), 5.13(2H,s), 6.86-7.40(10H,m), 7.41(1H,d), 7.91(1H,d)
177	1-34				136-137	1.34(6H,d), 2.74(4H,m), 3.15(4H,m), 3.77(2H,s), 3.81(3H,s), 4.60(1H,m), 5.12(2H,s), 6.85-7.40(10H,m), 7.57(1H,d), 7.75(1H,d)

表 1 5 - 2

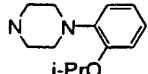
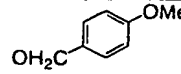

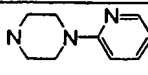
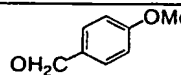
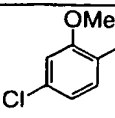
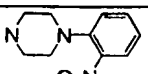
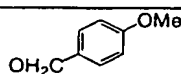

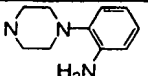
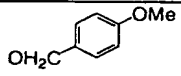
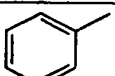
178	1-35				99-100	1.34(6H,d), 2.75(4H,m), 3.15(4H,m), 3.79(2H,s), 3.82(3H,s), 4.60(1H,m), 5.13(2H,s), 6.92-7.97(15H,m)
179	1-36				oil	2.68(4H,m), 3.58(4H,m), 3.76(2H,s), 3.82(3H,s), 3.83(3H,s), 5.09(2H,s), 6.00-8.20(13H,m)
180	1-37				111-112	2.74(4H,m), 3.15(4H,m), 3.82(5H,s), 5.13(2H,s), 6.93-7.96(15H,m)
181	1-38				oil	2.76(4H,m), 2.99(4H,m), 3.81(3H,s), 5.14(2H,s), 6.71-7.98(15H,m)

表 1 6 - 1

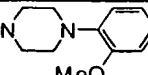
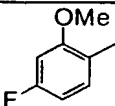

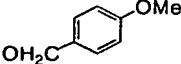
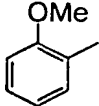

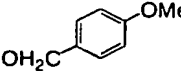
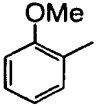
実施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Ar	融点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
182	1-39		MeO		135-137 HCl-塩	2.80(4H,m), 3.12(4H,m), 3.80(2H,s), 3.84(3H,s), 3.86(3H,s), 3.89(3H,s), 6.69-7.21(8H,m), 7.77(1H,m)
183	1-40				114-115	1.41(4H,m), 2.64(4H,m), 3.82(6H,s), 3.83(2H,s), 5.08(3H,s), 6.91-7.39(9H,m), 7.76(1H,d of d),
184	1-41				102-103	1.48-1.61(6H,m), 2.49(4H,m), 3.67(2H,s), 3.82(6H,s), 5.08(2H,s), 6.91-7.40(9H,m), 7.75(1H,d of d)

表 16-2

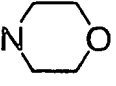
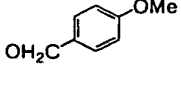

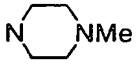
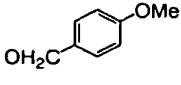

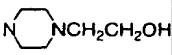
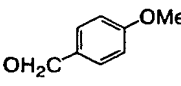

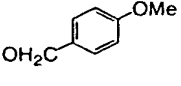

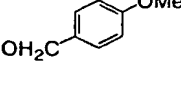

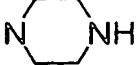
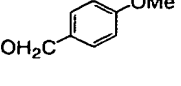

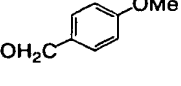

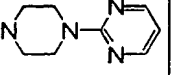
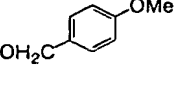

185	1-42				97-98	2.56(4H,m),3.70(2H,s),3.75(4H,m),3.82(6H,s),5.08(2H,s),6.91-7.40(9H,m),7.74(1H,d of d)
186	1-43				96-97	2.31(3H,s),2.49(4H,m),2.58(4H,m),3.71(2H,s),3.82(3H,s),3.83(3H,s),5.07(2H,s),6.91-7.40(9H,m),7.74(1H,d of d)
187	1-44				146-148 oxalate	2.56(6H,m),2.59(4H,m),3.62(2H,t),3.71(2H,s),3.82(6H,s),5.07(2H,s),6.91-7.40(9H,m),7.74(1H,d of d)
188	1-45	$N(I-Pr)_2$			119-120 oxalate	0.89(6H,t),1.50(4H,q),2.47(4H,t),3.75(2H,s),3.82(6H,s),5.07(2H,s),6.92-7.39(9H,m),7.75(1H,d of d)
189	1-46	$N(Me)_2$			141-142	2.35(6H,s),3.65(2H,s),3.82(6H,s),5.08(2H,s),6.92-7.39(9H,m),7.76(1H,d of d)
190	1-47				116-117	2.52(4H,m),2.92(4H,m),3.82(6H,s),5.02(2H,s),6.92-7.39(9H,m),7.75(1H,d of d)
191	1-48	$NH(I-Pr)$			65-66	1.13(6H,d),2.89(1H,m),3.82(6H,s),3.90(2H,s),5.06(2H,s),6.85-7.38(9H,m),7.77(d of d)
192	1-49				94-95	2.63(4H,m),3.76(2H,s),3.82(6H,s),3.87(4H,m),5.09(2H,s),6.47(1H,t),6.92-7.40(9H,m),7.75(1H,d of d),8.30(2H,d)

表 1 7

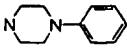
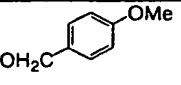
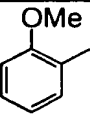
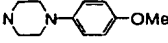
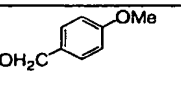
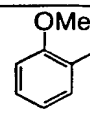
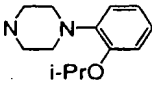
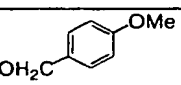
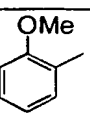
实施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Ar	熔点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
193	1-50				115-116	2.73(4H,m), 3.23(4H,m), 3.77(2H,s), 3.81(3H,s), 3.83(3H,s), 5.09(2H,s), 6.85-7.39 (14H,m), 7.76(1H,d of d)
194	1-51				145-146	2.73(4H,m), 3.13(4H,m), 3.77(5H,s), 3.81(3H,s), 3.83(3H,s), 5.09(2H,s), 6.81-7.39 (13H,m), 7.76(1H,d of d)
195	1-52				118-119	1.34(6H,d), 2.75(4H,m), 3.15(4H,m), 3.78(2H,s), 3.81(3H,s), 3.83(3H,s), 4.60(1H,m), 5.09(2H,s), 6.87-7.39(13H,m), 7.77(1H,d of d)

表 1 8 - 1


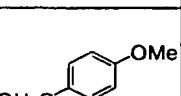
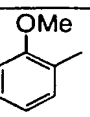
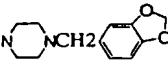
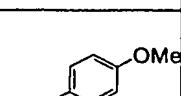
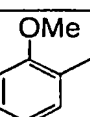
实施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Ar	熔点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
196	1-53				103-104	2.53(4H,m), 2.59(4H,m), 3.53(2H,s), 3.71(2H,s), 3.81(6H,s), 5.07(2H,s), 6.91-7.39 (14H,m), 7.74(1H,d of d)
197	1-54				100-102	2.49(4H,m), 2.59(4H,m), 3.43(2H,s), 3.71(2H,s), 3.82(6H,s), 5.07(2H,s), 5.93(2H,s), 6.74-7.39(12H,m), 7.74(1H,d of d)

表 1 8 - 2

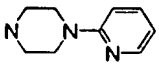
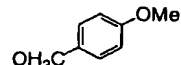
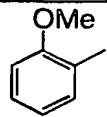
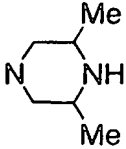
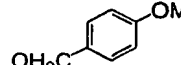
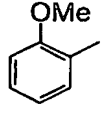
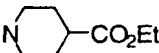
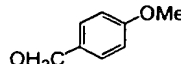
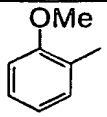
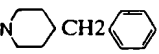
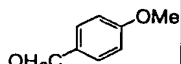
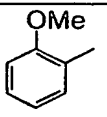
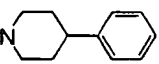
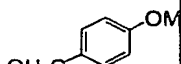
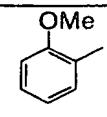
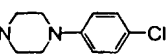
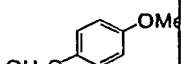
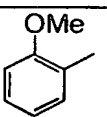
198	1-55				94-95	2.68(4H,m), 3.57(4H,m), 3.77(2H,s), 3.82(3H,s), 3.83(3H,s), 5.09(2H,s), 6.58-8.21 (14H,m)
199	1-56				170-171 fuma rate	1.04(6H,d), 1.71(4H,m), 2.83(4H,m), 2.97(2H,m), 3.68(2H,s), 3.82(3H,s), 3.83(3H,s), 5.08(2H,s), 6.92-7.39(9H,m), 7.74(1H, d of d)
200	1-57				61-62	1.26(3H,t), 1.78-2.86(9H,m), 3.68(2H,s), 3.82(6H,s), 4.14(2H,q), 5.08(2H,s), 6.92-7.39(9H,m), 7.74(1H, d of d)
201	1-58				97-98	1.34-1.62(5H,m), 2.05(2H,m), 2.93(2H,m), 2.55(2H,d), 3.67(2H,s), 3.81(3H,s), 3.82(3H,s), 5.07(2H,s), 6.92-7.39(14H,m), 7.73 (1H,d of d)
202	1-59				120-121	1.84(4H,m), 2.25-3.08(4H,m), 2.53(1H,m), 3.75(2H,s), 3.80(3H,s), 3.83(3H,s), 5.10(2H,s), 6.92-7.40(14H,m), 7.76(1H, d of d)
203	1-60				144-145	2.71(4H,m), 3.19(4H,m), 3.77(2H,s), 3.81(3H,s), 3.83(3H,s), 5.08(2H,s), 6.82-7.39 (9H,m), 7.75(1H, d of d)



表 1 8 - 3

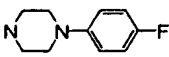
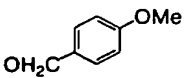
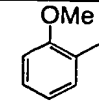
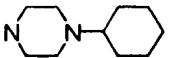
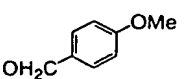
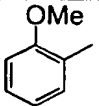
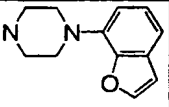
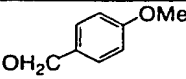
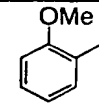
204	1-61				137-138	2.73(4H,m),3.15(4H,m),3.77(2H,s),3.81(3H,s),3.83(3H,s),5.08(2H,s),6.89-7.39(9H,m),7.76(1H,d of d)
205	1-62				119-120	1.20-1.92(10H,m),2.24(1H,m),2.61(8H,m),3.71(2H,s),3.82(6H,s),5.07(2H,s),6.91-7.39(9H,m),7.74(1H,d of d)
206	1-63				167-168	2.83(4H,m),3.39(4H,m),3.81(3H,s),3.82(2H,s),3.83(3H,s),5.10(2H,s),6.74-7.80(15H,m)

表 1 9 - 1

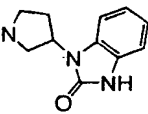
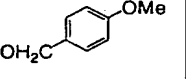
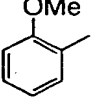
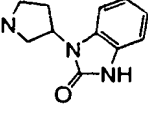
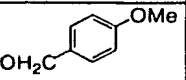
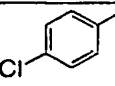
实施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Ar	熔点 °C	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
207	1-64				135-140 oxalate	1.82-3.29(6H,m),3.80(3H,s),3.82(3H,s),4.03(2H,s),4.98(2H,q),5.26(1H,m),6.89-7.89(14H,m),8.97(1H,s),
208	1-65				163-165 oxalate	1.82-3.29(6H,m),3.81(3H,s),3.93(2H,q),4.99(2H,q),5.25(1H,m),6.89-7.91(14H,m),9.29(1H,s)

表 19 - 2

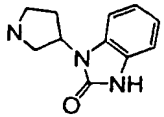
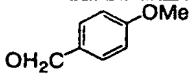
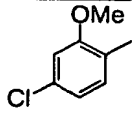
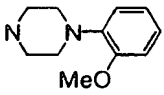
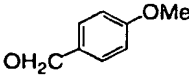
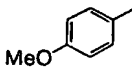
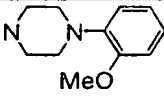
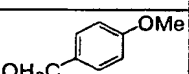
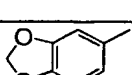
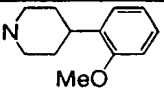
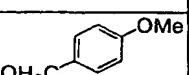
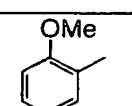
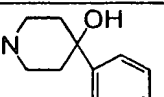
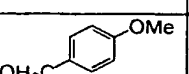
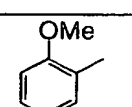
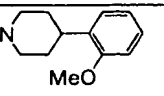
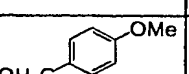
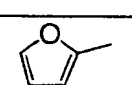
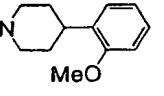
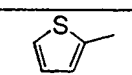
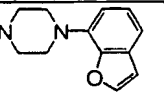
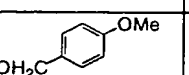
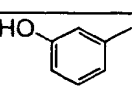
209	1-66				127-131 oxalate	2.28-3.27(6H,m),3.80(3H,s),3.81(3H,s),3.91(2H,q),4.98(2H,q),5.24(1H,m),6.90-7.86(13H,m),8.96(1H,s)
210	1-67				117-118	2.78(4H,m),3.13(4H,m),3.79(2H,s),3.81(3H,s),3.85(3H,s),3.86(3H,s),5.11(2H,s),6.93-7.13(6H,m),6.93(2H,d),6.97(2H,d),7.38(2H,d),7.91(2H,d)
211	1-68				106-107	2.77(4H,m),3.12(4H,m),3.78(2H,s),3.81(3H,s),3.86(3H,s),5.11(2H,s),6.00(2H,s),6.85-7.50(13H,m)
212	1-69				138-139	1.76-1.83(4H,m),2.23-2.35(2H,m),2.90-3.11(3H,m),3.76(2H,s),3.81(3H,s),3.83(3H,s),5.10(2H,s),6.84-7.78(14H,m)
213	1-70				139-141	2.00-2.23(4H,m),2.68-2.85(4H,m),3.78(2H,s),3.80(3H,s),3.83(3H,s),3.91(3H,s),4.01(1H,s),5.08(2H,s),6.90-7.40(13H,m),7.78(1H,d of d)
214	1-71				110-111	2.76(4H,m),3.12(4H,m),3.76(2H,s),3.81(3H,s),3.86(3H,s),5.11(2H,s),6.50-7.51(13H,m)
215	1-72		MeO		185-186 oxalate	2.81(4H,m),3.15(4H,m),3.77(2H,s),3.86(3H,s),3.91(3H,s),6.85-7.56(9H,m)
216	1-73				oil	2.81(4H,m),3.35(4H,m),3.81(5H,s),5.08(2H,s),6.70-7.56(15H,m)

表 20 - 1

実施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Ar	融点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
217	1-74				oil	2.82(4H,m), 3.39(4H,m), 3.51(3H,s), 3.80(3H,s), 3.82(3H,s), 5.12(2H,s), 5.25(2H,s), 6.74-7.66(15H,m)
218	1-75				oil	2.72(4H,m), 2.86(4H,m), 3.78(2H,s), 3.82(3H,s), 5.10(2H,s), 6.81-7.62(14H,m)
219	1-76				oil	2.75(4H,m), 2.93(4H,m), 3.79(2H,s), 3.81(3H,s), 5.13(2H,s), 5.25(2H,s), 6.84-7.65(14H,m)
220	1-77				88-89	2.78(4H,m), 3.12(4H,m), 3.80(2H,s), 3.81(3H,s), 3.86(3H,s), 3.88(3H,s), 5.12(3H,s), 6.85-7.55(14H,m)
221	1-78				184-186 oxalate	2.80(4H,m), 3.59(4H,m), 3.80(3H,s), 3.83(2H,s), 3.88(2H,s), 3.88(3H,s), 5.12(3H,s), 6.91-7.93(14H,m)
222	1-79				210-213	1.50-2.62(8H,m), 3.01-3.21(2H,m), 3.79(3H,s), 3.89(3H,s), 4.24-4.50(1H,m), 5.16(2H,s), 6.92-7.53(14H,m), 9.80(1H,br.s)

表 20 - 2

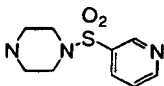
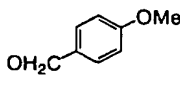
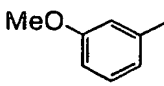
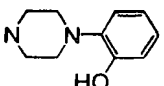
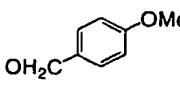
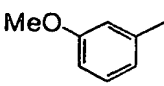
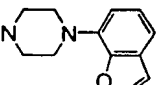
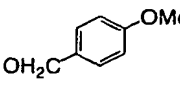
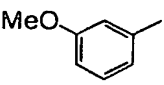
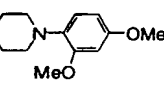
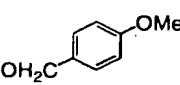
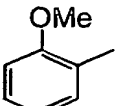
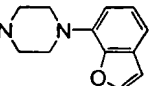
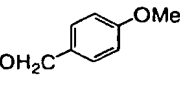
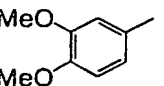
223	1-80				12 6- 12 7	2.67(4H,m), 3.11(4H,m), 3.71(2H,s), 3.83(3H,s), 3.87(3H,s), 5.06(3H,s), 6.87-7.52 (11H,m), 8.03-9.01(3H,m)
224	1-81				16 7- 17 0 ox al ate e	2.76(4H,m), 2.93(4H,m), 3.81(5H,s), 3.88(3H,s), 5.13(2H,s), 6.83-7.54(14H,m)
225	1-82				92 - 93	2.82(4H,m), 3.38(4H,m), 3.80(3H,s), 3.82(2H,s), 3.87(3H,s), 5.13(2H,s), 6.73-7.60(15H,m)
226	1-83				16 4- 16 5 ox al ate e	(oxalate) 3.30(4H,m), 3.49(4H,m), 3.77(3H,s), 3.81(2H,s), 3.84(3H,s), 4.38(2H,br.s), 5.07(2H,br.s), 6.30-7.80(13H,m)
227	1-84				12 4- 12 6	2.84(4H,m), 3.40(4H,m), 3.80(3H,s), 3.83(2H,s), 3.93(3H,s), 3.98(3H,s), 5.13(2H,s), 6.74-7.61(14H,m)

表 2 1 - 1

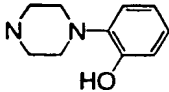
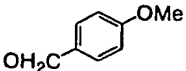
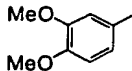
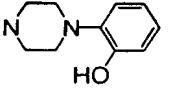
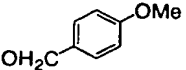
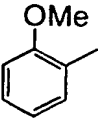
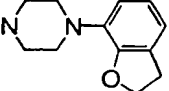
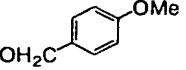
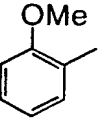
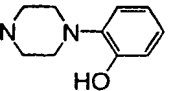
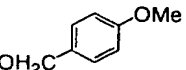
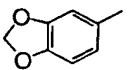
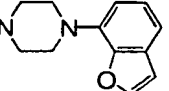
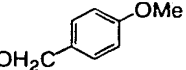
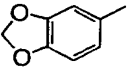
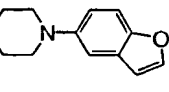
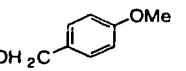
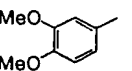
実施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Ar	融点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
228	1-85				75 - 77	2.75(4H,m), 2.93(4H,m), 3.80(2H,s), 3.81(3H,s), 3.93(3H,s), 3.98(3H,s), 5.13(2H,s), 6.8-7.6(13H,m)
229	1-86				13 1- 13 5	2.76(4H,m), 2.93(4H,m), 3.79(2H,br.s), 3.81(3H,s), 3.83(3H,s), 5.10(2H,s), 6.8-7.7(14H,m)
230	1-87				17 1- 17 2	2.75(4H,m), 3.17(4H,m), 3.77(2H,s), 3.80(3H,s), 3.81(3H,s), 3.82(3H,s), 4.59(2H,t), 5.09(2H,s), 6.7-7.8(13H,m)
231	1-88				13 0- 14 3 ox al at e	(oxalate) 3.23(4H,m), 3.37(4H,m), 3.83(3H,s), 4.29(2H,br.s), 5.13(2H,s), 6.04(2H,s), 6.8-7.5(13H,m)
232	1-89				11 9- 12 2	2.82(4H,m), 3.39(4H,m), 3.81(5H,s), 5.12(2H,s), 6.01(2H,s), 6.7-7.7(14H,m)
233	1-90				17 2- 17 3 ox al at e	2.77(4H,m), 3.20(4H,m), 3.80(2H,s), 3.81(3H,s), 3.93(3H,s), 3.98(3H,s), 5.12(2H,s), 6.69(d of d), 6.8-7.6(13H,m)

表 2 1 - 2

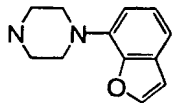
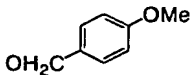
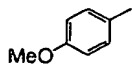
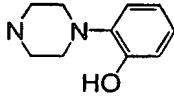
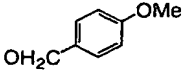
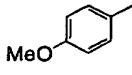
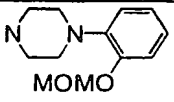
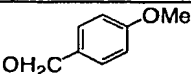
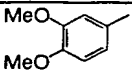
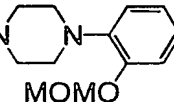
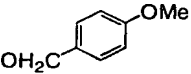
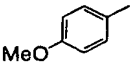
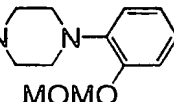
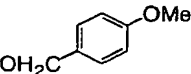
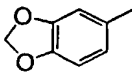
234	1-91				10 4- 10 6 ox al at e	2.82(4H,m),3.39(4H,m),3.81(5H,s),3.86(3H,s),5.12(2H,s),6.7-8.0(15H,m)
235	1-92				14 2- 14 4 ox al at e	2.76(4H,m),2.93(4H,m),3.78(2H,s),3.81(3H,s),3.86(3H,s),5.12(2H,s),6.8-8.0(14H,m)
236	1-93				oil	2.74(4H,m),3.14(4H,m),3.52(3H,s),3.79(2H,s),3.81(3H,s),3.93(3H,s),3.98(3H,s),5.12(2H,s),5.22(2H,s),6.9-7.6(13H,m)
237	1-94				oil	2.76(4H,m),3.14(4H,m),3.52(3H,s),3.77(2H,s),3.81(3H,s),3.85(3H,s),5.12(2H,s),5.22(2H,s),6.9-7.9(14H,m)
238	1-95				oil	2.74(4H,m),3.13(4H,m),3.52(3H,s),3.77(2H,s),3.81(3H,s),5.11(2H,s),5.22(2H,s),6.00(2H,s),6.8-7.5(13H,m)

表 2 2 - 1

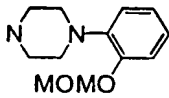
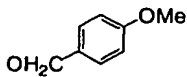
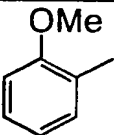
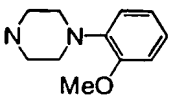
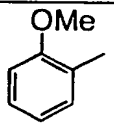
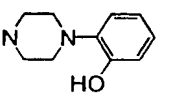
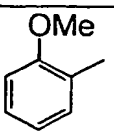
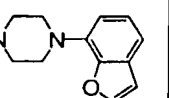
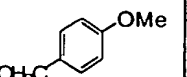
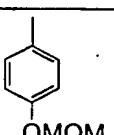
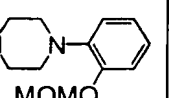
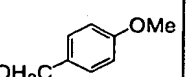
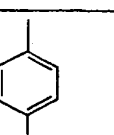
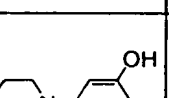
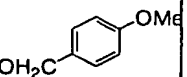
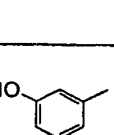
実施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Ar	融点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
239	1-96				oil	2.75(4H,m), 3.14(4H,m), 3.51(3H,s), 3.78(3H,s), 3.81(3H,s), 3.83(3H,s), 5.09(2H,s), 5.22(2H,s), 6.9-7.8(14H,m)
240	1-97		MeSO <sub>2</sub>		200-202 oxalate	2.82-2.84(4H,m), 3.13(3H,s), 3.15-3.17(4H,m), 3.86(3H,s), 3.90(3H,s), 3.95(2H,s), 6.85-7.14(6H,m), 7.39-7.94(3H,m), 8.29(1H,s)
241	1-98		MeSO <sub>2</sub>		166-169	2.80-2.84(4H,m), 2.96-3.01(4H,s), 3.15(3H,m), 3.90(3H,s), 3.96(2H,s), 6.85-7.14(6H,m), 7.20-7.96(4H,m), 8.32(1H,s)
242	1-99				oil	2.82(4H,m), 3.38(4H,m), 3.49(3H,s), 3.80(5H,s), 5.12(2H,s), 5.22(2H,s), 6.74-7.39(12H,m), 7.60(1H,d), 7.89-7.92(2H,m)
243	1-100				oil	2.75(4H,m), 3.12(4H,m), 3.49(3H,s), 3.52(3H,s), 3.77(2H,s), 3.81(3H,s), 5.11(2H,s), 5.21(2H,s), 5.22(2H,s), 6.91-7.13(10H,m), 7.36-7.92(4H,m)
244	1-101				oil	2.69(4H,m), 3.19(4H,m), 3.50(3H,s), 3.76(2H,s), 3.82(3H,s), 5.11(2H,s), 5.24(2H,s), 6.27-6.53(3H,s), 6.91-7.65(1H,m)

表 2 2 - 2

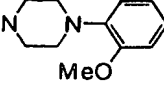
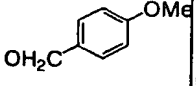
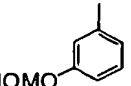
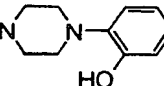
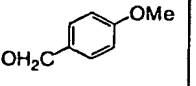
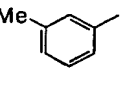
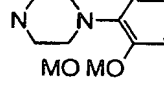
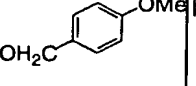
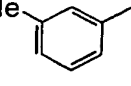
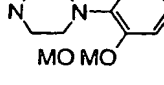
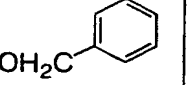
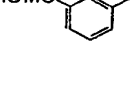
245	1-102				oil	2.77(4H,m), 3.12(4H,m), 3.51(3H,s), 3.79(2H,s), 3.81(3H,s), 3.86(3H,s), 5.12(2H,s), 5.24(2H,s), 6.85-7.64(14H,m)
246	1-103				81.5-83	2.43(3H,s), 2.75(4H,m), 2.93(4H,m), 3.81(5H,s), 5.14(2H,s), 6.84-7.79(14H,m)
247	1-104				115-121 oxalate	2.43(3H,s), 2.75(4H,m), 3.14(4H,m), 3.52(2H,s), 3.80(2H,s), 3.81(3H,s), 5.12(2H,s), 5.22(2H,s), 6.92-7.78(14H,m)
248	1-105				oil	2.88(4H,m), 3.14(4H,m), 3.50(3H,s), 3.52(3H,s), 3.79(2H,s), 5.19(2H,s), 5.22(2H,s), 5.25(2H,s), 6.95-7.39(11H,m), 7.56-8.02(3H,m)

表 2 3 - 1

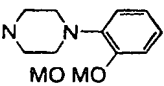
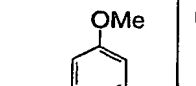
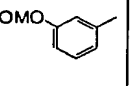
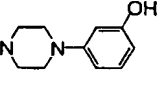
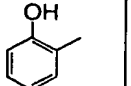
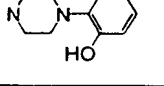
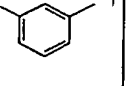
实施例 No	化合物 No	$\cdot\text{NR}_2\text{R}_3$	$\text{R}_1$	Ar	融点 $^{\circ}\text{C}$	NMR( $\text{CDCl}_3$ ) (free base)
249	1-106				oil	2.74(4H,m), 3.13(4H,m), 3.50(3H,s), 3.52(2H,s), 3.78(2H,s), 5.17(2H,s), 5.22(2H,s), 5.25(2H,s), 6.87-7.65(14H,m)
250	1-107		MsO		163-165	2.70(4H,m), 3.23(4H,m), 3.28(3H,s), 3.80(2H,s), 6.31-7.75(10H,m), 13.98(1H,br.s)
251	1-108		MsO		132-133	2.77(4H,m), 2.97(4H,m), 3.28(3H,s), 3.87(2H,s), 6.87-7.79(10H,m)



表 2 3 - 2

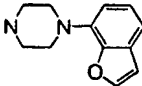
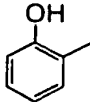
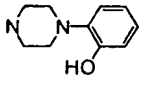
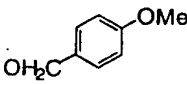
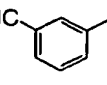
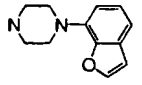
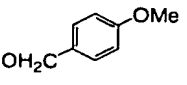
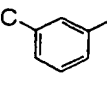
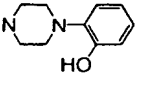
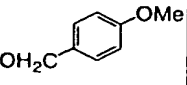
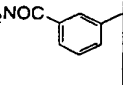
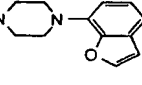
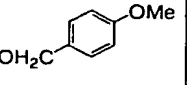
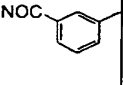
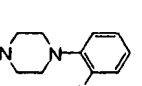
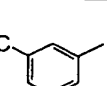
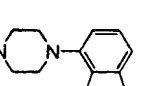
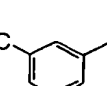
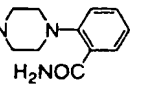
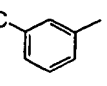
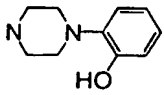
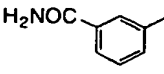
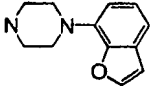
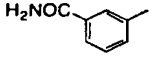
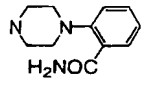
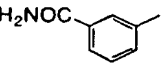
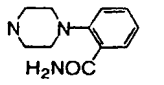
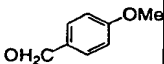
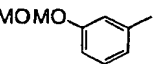
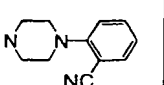
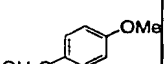
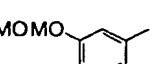
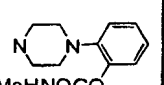
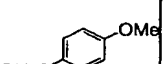
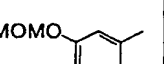
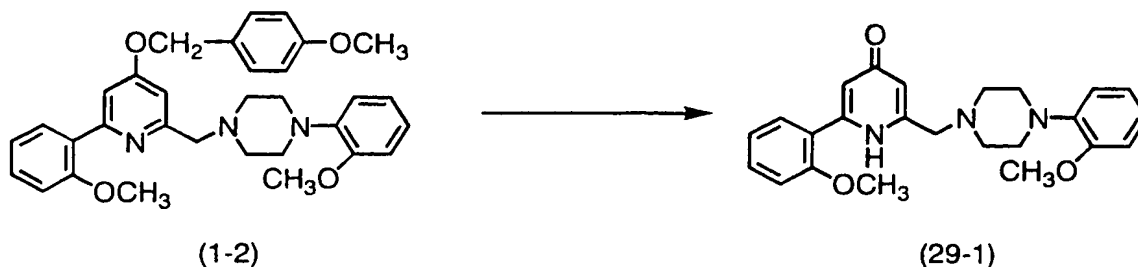
252	1-109		MsO		156-157	2.78-2.86(4H,m),3.29(3H,s),3.38-3.46(4H,m),3.85(2H,s),6.74-7.40(8H,m),7.58-7.77(3H,m)
253	1-110				128-129	2.73(4H,m),2.94(4H,m),3.79(2H,s),3.81(3H,s),5.15(2H,s),6.84-7.67(12H,m),8.18(1H,dd),8.30(1H,br.s)
254	1-111				87-90 oxalate	2.82(4H,m),3.39(4H,m),3.81(3H,s),3.82(2H,s),5.15(2H,s),6.74-7.68(13H,m),8.20(1H,dd),8.30(1H,br.s)
255	1-112				118-120 oxalate	2.73(4H,m),2.93(4H,m),3.79(2H,s),3.81(3H,s),5.15(2H,s),6.84-7.88(12H,m),8.11(1H,dd),8.46(1H,s)
256	1-113				110-112 oxalate	2.82(4H,m),3.40(4H,m),3.81(3H,s),3.82(2H,s),5.14(2H,s),5.68(1H,br.s),6.41(1H,br.s),6.74-7.89(13H,m),8.11(1H,d),8.47(1H,s)
257	1-114		MsO		180-184 oxalate	2.74(4H,m),2.97(4H,m),3.30(3H,s),3.88(2H,s),6.83-7.75(8H,m),8.22(1H,d),8.36(1H,s)
258	1-115		MsO		86-90 oxalate	2.85(4H,m),3.29(3H,s),3.43(4H,m),3.90(2H,s),6.75-7.75(9H,m),8.23(1H,d),8.36(1H,s)
259	1-116		MsO		194-195	2.78(4H,m),3.11(4H,m),3.31(3H,s),3.87(2H,s),5.79(1H,br.s),7.21-8.23(9H,m),8.36(1H,s),9.45(1H,br.s)

表 2 4

实施例 No	化合物 No	$\cdot\text{NR}_2\text{R}_3$	$\text{R}_1$	Ar	熔点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
260	1-117		MsO		96-98	2.77(4H,m), 2.97(4H,m), 3.29(3H,s), 3.88(2H,s), 5.74(1H,br.s), 6.30(1H,br.s), 6.84-7.90(8H,m), 8.17(1H,d), 8.49(1H,s)
261	1-118		MsO		147-149	2.86(4H,m), 3.28(3H,s), 3.43(4H,m), 3.90(2H,s), 5.72(1H,br.s), 6.30(1H,br.s), 6.75-7.91(9H,m), 8.17(1H,d), 8.50(1H,s)
262	1-119		MsO		125-128	2.78(4H,m), 3.12(4H,m), 3.29(3H,s), 3.88(2H,s), 5.95(2H,br.s), 6.33(1H,br.s), 7.20-8.16(9H,m), 8.51(1H,s), 9.46(1H,br.s)
263	1-120				oil	2.76(4H,m), 3.07(4H,m), 3.51(3H,s), 3.79(2H,s), 3.81(3H,s), 5.12(2H,s), 5.25(2H,s), 5.77(1H,br.s), 6.91-7.67(13H,m), 8.17(1H,dd), 9.51(1H,br.s)
264	1-121				oil	2.79(4H,m), 3.23(4H,m), 3.51(3H,s), 3.79(2H,s), 3.82(3H,s), 5.12(2H,s), 5.24(2H,s), 6.91-7.10(6H,m), 7.17(1H,d), 7.33-7.65(7H,m)
265	1-122				oil	2.69(4H,m), 2.86(3H,br.t), 3.04(4H,m), 3.50(3H,s), 3.77(2H,s), 3.81(3H,s), 5.03(1H,m), 5.12(2H,s), 5.25(2H,s), 6.92-7.66(14H,m)

## [実施例 266]

2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-(2-メトキシフェニル)-4-ピリドン塩酸塩(29-1)



- 5 2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン(1-2) 526 mg を 25% HBr・AcOH 溶液 5 ml に加え室温で 1 時間攪拌する。氷水を加えクロロホルムで抽出して副生成物を除去、水溶液はアンモニア水でアルカリ性としクロロホルムで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後シリカゲル 6 g のカラムクロマトに付し 5% メタノール・クロロホルム溶出物 380 mg をエタノールに溶解し塩酸で塩酸塩としエタノール-酢酸エチルより再結晶し融点 138-160℃(分解)の 2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-(2-メトキシフェニル)-4-ピリドン塩酸塩(29-1) 386 mg を得る。

- 15 収率 73.8%, NMR(CDCl<sub>3</sub>) (free base) 2.78(4H,m), 3.15(4H,m), 3.56(2H,s), 3.88(3H,s), 3.96(3H,s), 6.28(1H,d), 6.44 (1H,d), 6.78-7.81(8H,m), 10.4(1H,br)

## [実施例 267-289]

実施例 266 と同様に反応を行い 4-ピリドン体(29-2)~(29-24)を得た。これらの融点および NMR を表 25 および表 26 示した。

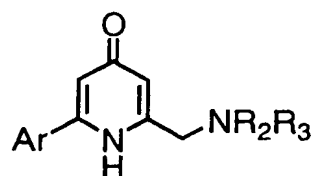


表 25 - 1

実施 例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	Ar	融点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
267	29-2	N(Et) <sub>2</sub>		124 - 125	1.06(6H,t), 2.63(4H,q), 3.04(3H,s), 3.54(2H,s), 6.23(1H,d), 6.57(1H,d), 7.03-7.12(2H,m), 7.50(1H,d)
268	29-3			180 - 181	2.57(8H,m), 3.47(2H,s), 3.57(2H,s), 3.88(3H,s), 6.22(1H,d), 6.55(1H,d), 7.03(1H,d), 7.09(1H,d of d), 7.31(5H,s), 7.49(1H,d), 10.20(1H,bs)
269	29-4			190 - 191 fumarate	2.78(4H,m), 3.15(4H,m), 3.56(2H,s), 3.88(3H,s), 3.96(3H,s), 6.27(1H,d), 6.57(1H,d), 6.87-7.5(2H,m), 10.19(1H,br)
270	29-5			127 - 128	1.60(6H,m), 2.49(4H,m), 3.43(2H,s), 3.96(3H,s), 6.21(1H,d), 6.55(1H,d), 7.04-7.12(2H,m), 7.49(1H,d), 10.25(1H,br)
271	29-6			152 - 153	1.68-1.98(4H,m), 2.60(1H,m), 2.35(2H,m), 3.01(2H,m), 3.52(2H,s), 3.98(3H,s), 6.26(1H,d), 6.56(1H,d), 7.05-7.52(8H,m), 10.19(1H,br)
272	29-7			195 - 196	2.74(4H,m), 3.25(4H,m), 3.55(2H,s), 3.93(3H,s), 6.28(1H,d), 6.58(1H,d), 6.90-7.53(8H,m), 10.19(1H,br)

表 2 5 - 2


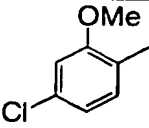
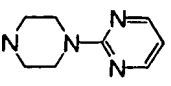
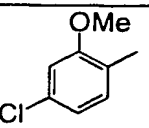
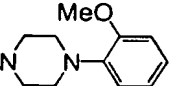
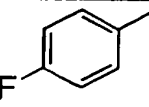
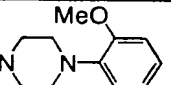
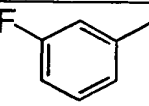
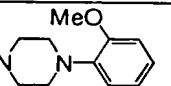
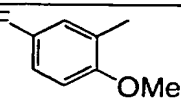
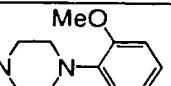
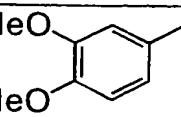
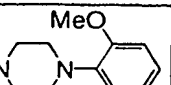
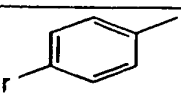
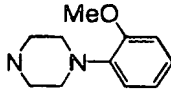
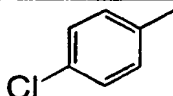
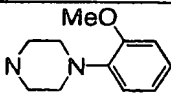
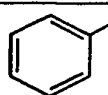
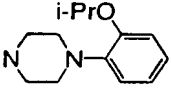
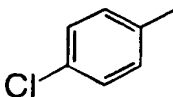
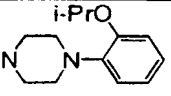
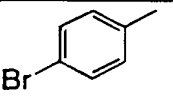
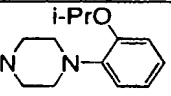
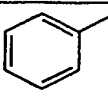
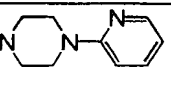
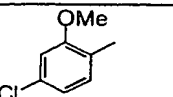
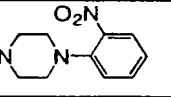
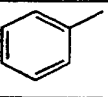
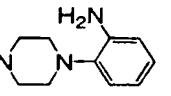
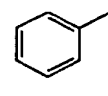
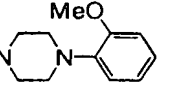
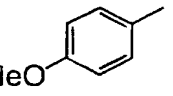
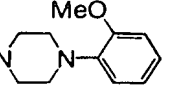
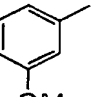
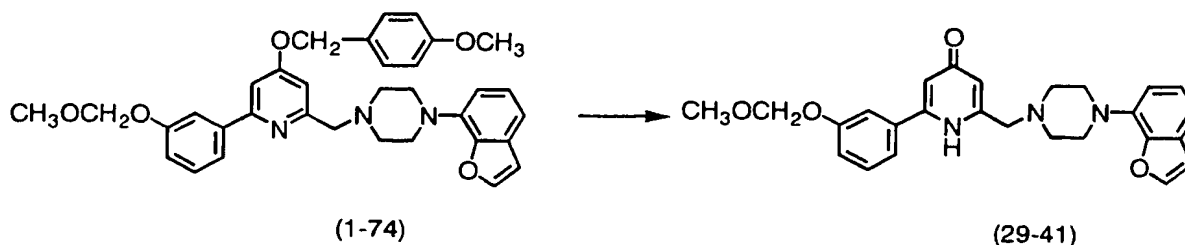
273	29-8			186 - 188	2.32(3H,s),2.49(4H,m),2.61(4H,m),3.49(2H,s),3.98(3H,s),6.24(1H,d),6.56(1H,d),7.05(1H,d),7.09(1H,d),7.50(1H,d),10.04(1H,br)
274	29-9			247 - 248	3.57(4H,m),3.76(4H,m),3.86(3H,s),6.08(1H,br),6.62(1H,t),6.86(1H,br),7.15(1H,m),7.76(1H,d),8.35(2H,d),10.53(1H,s)
275	29-10			147 - 149	2.79(4H,m),3.14(4H,m),3.60(2H,s),3.87(3H,s),6.31(1H,d),6.57(1H,d),6.87-7.61(8H,m)
276	29-11			195 - 197	2.90(4H,m),3.21(4H,m),3.73(2H,s),3.87(3H,s),6.52(1H,d),6.74(1H,d),6.87-7.51(8H,m)
277	29-12			165 - 166	2.84(4H,m),3.19(4H,m),3.64(2H,s),3.88(3H,s),3.94(3H,s),6.38(1H,d),6.67(1H,d),6.87-7.34(7H,m)
278	29-13			109 - 122	2.81(4H,m),3.16(4H,m),3.61(2H,s),3.87(3H,s),3.94(6H,s),6.60(1H,d),6.93(1H,d),6.87-7.15(7H,m)
279	29-14			210 - 211	2.62(4H,m),3.00(4H,m),3.63(2H,s),3.77(3H,s),6.88-7.19(6H,m),7.66(2H,d),7.97(2H,d),10.65(1H,s)

表 2 6

実施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	Ar	融点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
280	29-15			203 - 204	2.61(4H,m), 2.99(4H,m), 3.62(2H,s), 3.77(3H,s), 6.89-7.18(6H,m), 7.52(2H,d), 8.03(2H,d), 10.65(1H,s).
281	29-16			208 - 210	2.62(4H,m), 3.00(4H,m), 3.63(2H,s), 3.77(3H,s), 6.87-8.01(11H,m), 10.59(1H,s)
282	29-17			124 - 126	1.35(6H,d), 2.81(4H,m), 3.19(4H,m), 3.65(2H,s), 4.59(1H,m), 6.40(1H,d), 6.64(1H,d), 6.92(4H,m), 7.52(4H,m)
283	29-18			123 - 125	1.34(6H,d), 2.79(4H,m), 3.17(4H,m), 3.63(2H,s), 4.59(1H,m), 6.39(1H,d), 6.64(1H,d), 6.85-7.00(4H,m), 7.47(2H,d), 7.65(2H,d)
284	29-19			103 - 105	1.35(6H,d), 2.79(4H,m), 3.19(4H,m), 3.63(2H,s), 4.59(1H,m), 6.35(1H,m), 6.65(1H,m), 6.92(4H,m), 7.50-7.58(5H,m)
285	29-20			223 - 225	2.54(4H,m), 3.51(4H,m), 3.57(2H,s), 6.60-8.14(9H,m), 10.51(1H,s)
286	29-21			194 - 196	2.60(4H,m), 3.04(4H,m), 3.63(2H,s), 6.87-8.01(11H,m), 10.60(1H,s)
287	29-22			197 - 202 HCl-塩	2.89(4H,m), 3.02(4H,m), 3.65(2H,s), 3.93(2H,br), 6.37(1H,d), 6.67(1H,d), 6.73-7.61(9H,m)
288	29-23			粉末	—
289	29-24			82-88	2.80(4H,m), 3.14(4H,m), 3.61(2H,s), 3.86(3H,s), 3.87(3H,s), 6.33-7.46(10H,m)

## [実施例 290]

2-[(4-ベンゾフラン-7-イル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-(3-メトキシメチルフェニル)-4-ピリドン (29-41)



- 5 2-[(4-ベンゾフラン-7-イル)ピペラジン-1-イルメチル]-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-6-(3-メトキシメチルフェニル)-4-ピリジン (1-74) 752 mg をメタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 10 ml の混液に溶解し 10%パラジウム炭素 50 mg を加え水素ガス中室温下 2 時間攪拌する。パラジウム炭素を濾別、減圧下溶媒を除去、残渣を 7 g のシリカゲル
- 10 カラムに付し 10%メタノール・クロロホルムで溶出し 2-[(4-ベンゾフラン-7-イル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-(3-メトキシメチルフェニル)-4-ピリドン (29-41) の粉末 531 mg を得る。

収率 95.3%, NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.84(4H,m), 3.43(4H,m), 3.47(3H,s), 3.63(2H,s), 5.21(2H,s), 6.32(1H,d), 6.63(1H,d), 6.74-7.62(7H,m)

15

## [実施例 291-301]

実施例 290 と同様に反応を行いピリドン体 (29-42) ~ (29-62) を得た。これらの融点および NMR を表 27 に示した。

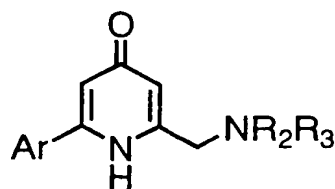
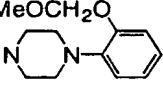
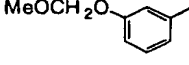
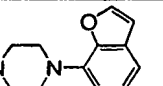
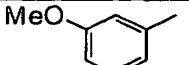
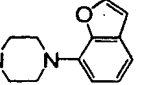
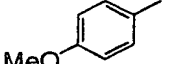
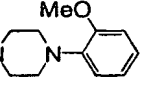
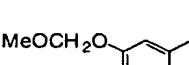
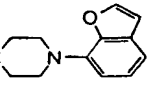
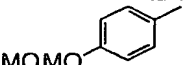
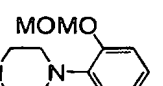
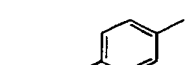
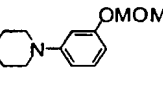
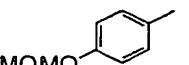
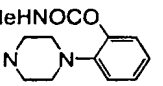
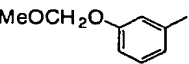
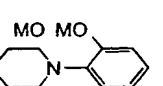
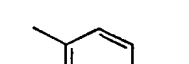
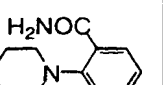
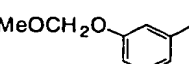
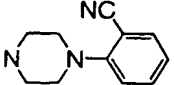
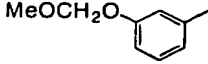


表 2 7

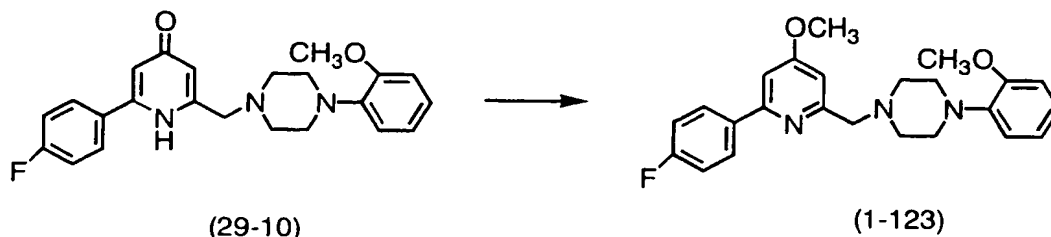
実施 例 No	化 合 物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	Ar	融点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
291	29-42			oil	2.78(4H,m), 3.17(4H,m), 3.48(3H,s), 3.52(3H,s), 3.60(2H,s), 5.23(4H,s), 6.31(1H,br,s), 6.63(1H,br,s), 6.86-7.48(8H,m)
292	29-43			oil	2.83(4H,m), 3.40(4H,m), 3.63(2H,s), 3.85(3H,s), 6.63(1H,br,s), 6.75-7.61(11H,m)
293	29-44				2.88(4H,m), 3.42(4H,m), 3.78(2H,s), 3.84(3H,s), 6.6-7.7(11H,m)
294	29-45			oil	2.79(4H,m), 3.15(4H,m), 3.48(3H,s), 3.60(2H,s), 3.87(3H,s), 5.22(2H,s), 6.29(1H,br,s), 6.61(1H,br,s), 6.86-7.47(8H,m)
295	29-46			oil	2.84(4H,m), 3.42(4H,m), 3.49(3H,s), 3.61(2H,s), 5.23(2H,s), 6.29(1H,br,s), 6.56(1H,br,s), 6.75-7.52(8H,m), 7.61(1H,d)
296	29-47			oil	2.76(4H,m), 3.16(4H,m), 3.50(3H,s), 3.52(3H,s), 3.59(2H,s), 5.22(2H,s), 5.24(2H,s), 6.27(1H,br,s), 6.55(1H,br,s), 6.78-7.52(8H,m)
297	29-48			oil	2.74(4H,m), 3.25(4H,m), 3.46(3H,s), 3.48(3H,s), 3.59(2H,s), 5.16(2H,s), 5.21(2H,s), 6.29(1H,br,s), 6.56-6.61(4H,m), 7.13-7.46(5H,m)
298	29-49			oil	2.71(4H,m), 2.92(3H,d), 3.08(4H,m), 3.49(3H,s), 3.56(2H,s), 5.06(1H,q), 5.23(2H,s), 6.28(1H,br,s), 6.60(1H,br,s), 7.02-7.46(8H,m), 9.44(1H,br,s)
299	29-50			oil	2.44(3H,s), 2.78(4H,m), 3.17(4H,m), 3.52(3H,s), 3.60(2H,s), 5.23(2H,s), 6.31(1H,br,s), 6.61(1H,br,s), 6.78-7.42(8H,m)
300	29-51			oil	2.87(4H,m), 3.13(4H,m), 3.48(3H,s), 3.74(2H,s), 5.24(2H,s), 5.98(1H,br,s), 6.50(1H,br,s), 6.75(1H,br,s), 7.14-7.49(8H,m), 8.12(1H,d), 9.08(1H,br,s)



301	29-52			oil	2.86(4H,m), 3.32(4H,m), 3.48(3H,s), 3.67(2H,s), 5.23(2H,s), 6.41(1H,br,s), 6.69(1H,br,d), 7.01-7.32(5H,m), 7.40-7.62(3H,m)
-----	-------	---	---	-----	--

## [実施例 302]

2-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル)-4-メトキシ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン(1-123)



2-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)ピリドン(29-10) 500 mgをDMF 7 mlに溶かし氷冷下、水素化ナトリウム 66 mgを加え室温下 30 分攪拌、再び氷水で冷却しヨウ化メチル 87  $\mu$ l加え室温下 1 時間攪拌する。水を加えトルエンで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後シリカゲル 10 gで精製、20%アセトニトリル・クロロホルム溶出物 375 mgをアセトン・石油エーテルより再結晶し、2-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル)-4-メトキシ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン(1-123) 融点 121-122 $^{\circ}$ Cの結晶 341 mgを得る。

15 収率 65.8%, NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.93(4H,m), 3.23(4H,m), 3.86(2H,s), 3.94(6H,s), 6.85-8.00(10H,m).

## [実施例 303-342]

20 実施例 302と同様に反応を行い4-アルコキシ体(1-124)-(1-163)を得た。これらの融点および NMR を表 28 から表 31 に示した。

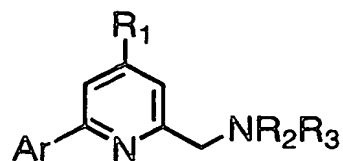


表 28-1

実施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Ar	融点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
303	1-124		MeO		164-165 oxalate	2.84(4H,m), 3.18(4H,m), 3.84(3H,s), 3.87(3H,s), 3.91(3H,s), 6.85-7.61 (9H,m)
304	1-125				151-152 oxalate	2.77(4H,m), 3.12(4H,m), 3.79(2H,m), 3.82(6H,s), 3.86(3H,s), 5.14(2H,s), 6.84-7.46 (13H,m), 7.77(1H,d of d),
305	1-126				170-171 oxalate	2.77(4H,m), 3.12(4H,m), 3.79(2H,s), 3.81(3H,s), 3.86(3H,s), 5.17(2H,s), 6.85-7.47 (14H,m), 7.77(1H,d of d)
306	1-127		MeSO <sub>2</sub> O		168-169 oxalate	2.99(4H,br,s), 3.12(4H,br,s), 3.54(3H,s), 3.76(3H,s), 3.86(3H,s), 4.12(2H,s), 6.88-7.86(10H,m)
307	1-128				174-176 fumarate	2.67(4H,m), 3.07(4H,m), 3.77(2H,s), 3.81(3H,s), 3.84(3H,s), 3.87(3H,s), 6.86-7.86 (14H,m)
308	1-129				110-120 fumarate	2.78(4H,m), 3.12(4H,m), 3.80(2H,s), 3.81(3H,s), 3.86(3H,s), 5.28(2H,s), 6.85-7.80 (14H,m)

表 2 8 - 2

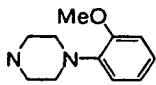
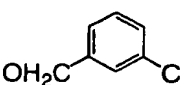
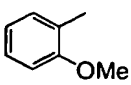
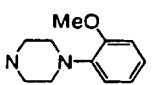
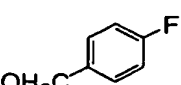
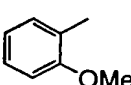
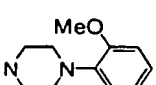
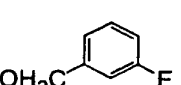
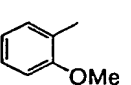
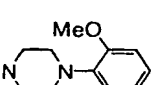
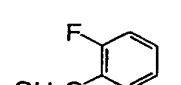
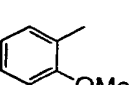
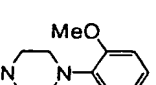
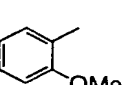
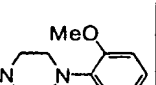
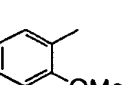
309	1-130				167-169 oxalate	2.77(4H,m),3.13(4H,m),3.79(2H,s),3.82(3H,s),3.86(3H,s),5.14(2H,s),6.84-7.80(14H,m)
310	1-131				120-122	2.77(4H,m),3.13(4H,m),3.79(2H,s),3.82(3H,s),3.86(3H,s),5.12(2H,s),6.84-7.47(13H,m),7.77(1H,d of d)
311	1-132				175-177 oxalate	2.77(4H,m),3.12(4H,m),3.79(2H,s),3.82(3H,s),3.86(3H,s),5.16(2H,s),6.48-7.42(13H,m),7.77(1H,d of d)
312	1-133				173-174 oxalate	2.78(4H,m),3.13(4H,m),3.79(2H,s),3.82(3H,s),3.86(3H,s),5.24(2H,s),6.85-7.51(13H,m),7.77(1H,d of d)
313	1-134		Me <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> O		154-156 fumarate	2.79(4H,m),3.03(6H,s),3.15(4H,m),3.84(2H,s),3.86(3H,s),3.87(3H,s),6.85-7.71(9H,m),7.84(1H,d of d)
314	1-135		Me <sub>2</sub> NCOO		138-140 oxalate	2.79(4H,m),3.14(4H,m),3.03(3H,s),3.12(3H,s),3.83(2H,s),3.85(3H,s),3.86(3H,s),6.84-7.52(9H,s),7.79(1H,d of d)

表 2 9 - 1

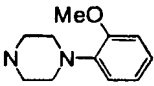
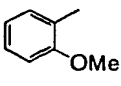
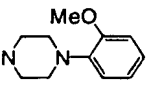
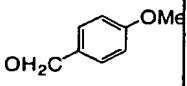
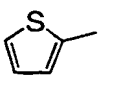
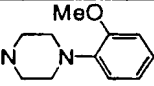
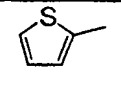
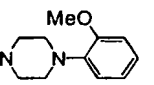
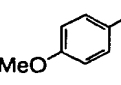
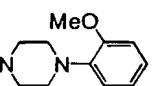
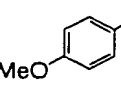
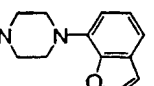
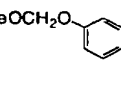
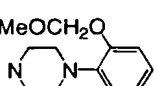
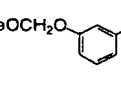
実施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Ar	融点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
315	1-136		Et <sub>2</sub> NCOO		131-132 oxalate	1.24(6H,m), 2.84(4H,m), 3.14(4H,m), 3.43(4H,m), 3.83(2H,s), 3.85(3H,s), 3.86(3H,s), 6.84-7.52(9H,m), 7.78(1H, d of d)
316	1-137				100-104 oxalate	2.78(4H,m), 3.12(4H,m), 3.76(2H,s), 3.81(3H,s), 3.86(3H,s), 5.11(2H,s), 6.85-7.54(13H,m)
317	1-138		MeSO <sub>2</sub> O		150-151 oxalate	2.80(4H,m), 3.15(4H,m), 3.24(3H,s), 3.82(2H,s), 3.86(3H,s), 6.84-7.62(9H,m)
318	1-139		MeSO <sub>2</sub> O		oil	2.80(4H,m), 3.15(4H,m), 3.24(3H,s), 3.85(2H,s), 3.86(3H,s), 3.87(3H,s), 6.85-7.47(6H,m), 6.99(2H,d), 7.96(2H,d)
319	1-140		Me <sub>2</sub> NCOO		106-108	2.81(4H,m), 3.15(4H,m), 3.05(3H,s), 3.13(3H,s), 3.84(2H,s), 3.86(3H,s), 6.83-6.98(4H,m), 6.97(2H,d), 7.23(1H,d), 7.37(1H,d), 7.94(2H,d)
320	1-141		MeSO <sub>2</sub> O		oil	2.85(4H,m), 3.43(4H,m), 3.25(3H,s), 3.52(3H,s), 3.89(2H,s), 5.26(2H,s), 6.74-7.71(11H,m)
321	1-142		MeSO <sub>2</sub> O		oil	2.77(4H,m), 3.17(4H,m), 3.25(3H,s), 3.86(3H,s), 5.23(2H,s), 5.26(2H,s), 6.96-7.69(10H,m)

表 29-2

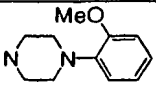
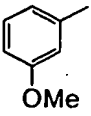
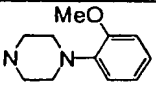
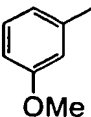
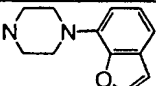
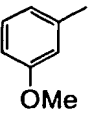
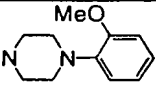
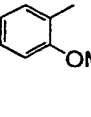
322	1-143		MeSO <sub>2</sub> O		75-76	2.82(4H,m), 3.17(4H,m), 3.27(3H,s), 3.87(5H,s), 3.91(3H,s), 6.86-7.60 (10H,m)
323	1-144		Me <sub>2</sub> NCOO		146-149 oxalate	2.81(4H,m), 3.05(3H,s), 3.13(3H,s), 3.85(2H,s), 3.88(6H,s), 6.84-7.58(10H,m)
324	1-145		MeSO <sub>2</sub> O		118-119	2.86(4H,m), 3.26(3H,s), 3.42(4H,m), 3.90(5H,s), 6.74-7.61(11H,m)
325	1-146		CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> O		189-192 oxalate	2.79(4H,m), 3.15(4H,m), 3.86(3H,s), 3.88(2H,s), 3.89(3H,s), 6.85-7.94(10H,m)

表 30-1

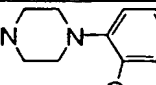
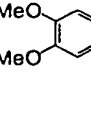
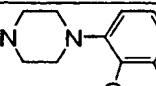
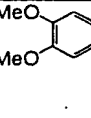
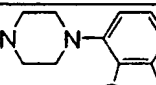
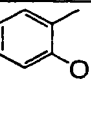
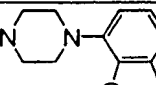
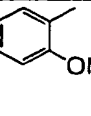
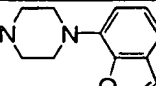
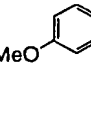
実施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Ar	融点 °C	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
326	1-147		MeSO <sub>2</sub> O		153-155	2.88(4H,m), 3.25(3H,s), 3.42(4H,m), 3.89(2H,s), 3.95(3H,s), 4.00(3H,s), 6.7-7.7(10H,m)
327	1-148		MeSO <sub>2</sub> O		153-154	2.78(4H,m), 3.20(4H,m), 3.25(3H,s), 3.85(2H,s), 3.94(2H,s), 4.00(3H,s), 4.59(2H,t), 6.7-7.6(8H,m)
328	1-149		MeSO <sub>2</sub> O		162-166 oxalate	2.84(4H,m), 3.23(3H,s), 3.42(4H,m), 3.88(5H,s), 6.7-7.9(11H,m)
329	1-150		i-PrSO <sub>2</sub> O		174-177 oxalate	1.58(6H,d), 2.85(4H,m), 3.42(4H,m), 3.54(1H,m), 6.7-7.9(9H,m)
330	1-151		MeSO <sub>2</sub> O		96-98 oxalate	(oxalate) 3.29(3H,m), 3.58(4H,m), 3.65(4H,s), 3.86(3H,s), 4.46(2H,br.s), 6.7-8.0(11H,m)

表 30-2

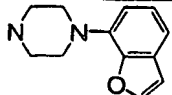
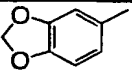
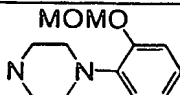
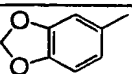
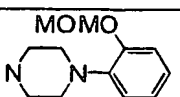
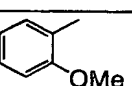
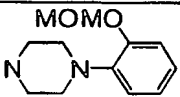
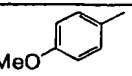
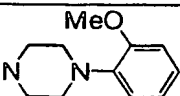
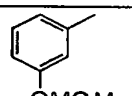
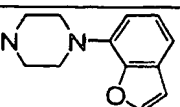
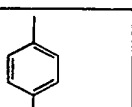
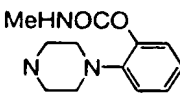
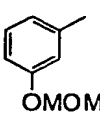
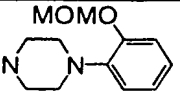
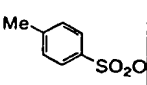
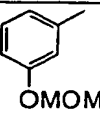
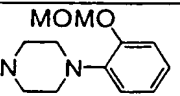
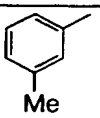
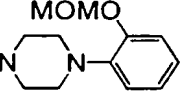
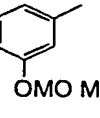
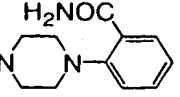
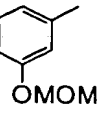
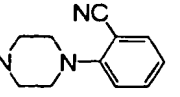
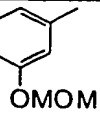
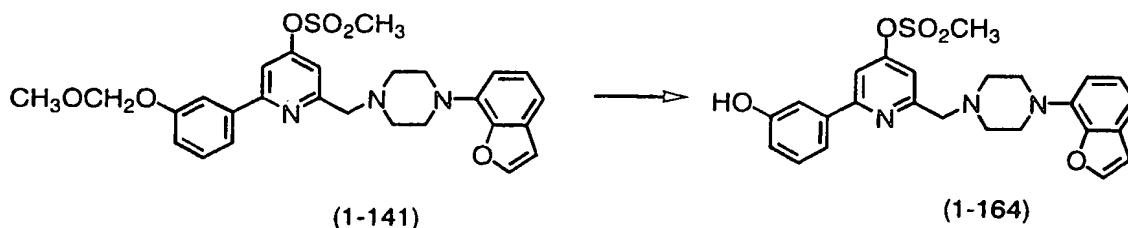
331	1-152		MeSO <sub>2</sub> O		150-151	2.84(4H,m), 3.25(3H,m), 3.41(4H,s), 3.86(2H,s), 6.03(2H,s), 6.7-7.6(10H,m)
332	1-153		MeSO <sub>2</sub> O		oil	2.76(4H,m), 3.16(4H,m), 3.25(3H,s), 3.52(3H,s), 3.83(2H,s), 5.22(2H,s), 6.03(2H,s), 6.8-7.6(9H,m)
333	1-154		MeSO <sub>2</sub> O		oil	2.77(4H,m), 3.16(4H,m), 3.23(3H,s), 3.52(3H,s), 3.85(3H,s), 3.88(2H,s), 5.22(2H,s), 6.9-7.9(10H,m)
334	1-155		MeSO <sub>2</sub> O		oil	2.77(4H,m), 3.17(4H,m), 3.24(3H,s), 3.52(3H,s), 3.84(2H,s), 3.87(3H,s), 5.23(2H,s), 7.0-8.0(10H,m)
335	1-156		MeSO <sub>2</sub> O		oil	2.80(4H,m), 3.14(4H,m), 3.25(3H,s), 3.51(3H,s), 3.86(5H,s), 5.26(2H,s), 6.48-7.69 (10H,m)
336	1-157		MeSO <sub>2</sub> O		oil	2.85(4H,m), 3.24(3H,s), 3.41(4H,m), 3.50(3H,s), 3.87(2H,s), 5.23(2H,s), 6.73-6.80(2H,m), 7.11-7.92(9H,m)

表 3 1

実施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Ar	融点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
337	1-158		MeSO <sub>2</sub> O		oil	2.71(4H,m), 2.88(3H,d), 3.07(4H,m), 3.26(3H,s), 3.52(3H,s), 3.84(2H,s), 5.01(1H,br.s), 5.26(2H,s), 7.02-7.69(10H,m)
338	1-159				oil	2.43(3H,s), 2.67(4H,m), 3.10(4H,m), 3.51(3H,s), 3.52(3H,s), 3.77(2H,s), 5.22(2H,s), 5.24(2H,s), 6.98-7.82(14H,m)
339	1-160		MeSO <sub>2</sub> O		oil	2.44(3H,s), 2.78(4H,m), 3.17(4H,m), 3.52(3H,s), 3.86(2H,s), 5.22(2H,s), 6.94-7.81(10H,m)
340	1-161		EtSO <sub>2</sub> O		oil	1.59(3H,t), 2.77(4H,m), 3.17(4H,m), 3.38(2H,q), 3.51(3H,s), 3.56(3H,s), 3.85(2H,s), 5.22(2H,s), 5.26(2H,s), 6.92-7.69(10H,m)
341	1-162		MeSO <sub>2</sub> O		oil	2.80(4H,m), 3.11(4H,m), 3.27(3H,s), 3.52(3H,s), 3.88(2H,s), 5.26(2H,s), 5.78(1H,br.s), 7.12-7.69(9H,m), 8.17(1H,dd), 9.47(1H,br.s)
342	1-163		MeSO <sub>2</sub> O		oil	2.81(4H,m), 3.25(3H,s), 3.30(4H,m), 3.51(3H,s), 3.87(2H,s), 5.26(2H,s), 6.98-7.70(10H,m)

## [実施例 3 4 3]

2-[4-(ベンゾフラン-7-イル)ピペラジン-1-イルメチル]-4-メ  
 5   ンスルホニルオキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)ピリジン(1-16  
 4)



- 2-[4-(ベンゾフラン-7-イル)ピペラジン-1-イルメチル]-4-メ  
 タンスルホニルオキシ-6-(3-メトキシメチルオキシフェニル)ピリジン(1  
 -141) 618mg メタノール5ml、テトラヒドロフラン5mlの混液に  
 5 溶解し 6N塩酸1mlを加え室温下 19時間放置する。減圧下溶媒を除去、ア  
 ンモニア水でアルカリ性としクロロホルムで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後シ  
 リカゲル15gのカラムクロマトに付し20%アセトニトリル・クロロホルム溶  
 出物466mgをエタノールに溶かし塩酸を加えて塩酸塩としエタノールより再  
 10 結晶、2-[4-(ベンゾフラン-7-イル)ピペラジン-1-イルメチル]-4-  
 メタンスルホニルオキシ-6-(3-ハイドロオキシフェニル)ピリジン(1-  
 164)塩酸塩、融点185-191℃(d)の結晶459mgを得る。

収率 75.4%, NMR(CDCl<sub>3</sub>) (free base) 2.88(4H,m), 3.44(4H,m), 3.26(3H,s), 3.9  
 0(2H,s), 6.75-7.61(11H,m)。

#### 15 [実施例344-362]

実施例343と同様に反応を行いピリジン体(1-165)～(1-183)を  
 得た。これらの融点およびNMRを表32および表33に示した。



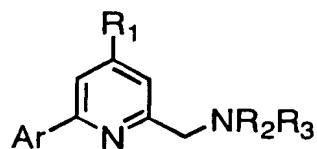


表 3 2 - 1

实施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Ar	熔点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
344	1-165		MeSO <sub>2</sub> O		176-177	2.78(4H,m), 2.95(4H,m), 3.26(3H,s), 3.86(2H,s), 6.82-7.49(8H,m)
345	1-166		MeSO <sub>2</sub> O		66.5-68	2.74-2.79(4H,m), 2.94-2.99(4H,m), 3.27(3H,s), 3.87(2H,s), 3.90(3H,s), 6.83-7.58(10H,m)
346	1-167		MeSO <sub>2</sub> O		140-142 oxalate	(oxalate) 3.05(4H,m), 3.11(4H,m), 3.54(3H,s), 3.87(3H,s), 4.17(2H,s), 6.7-7.9(10H,m)
347	1-168		MeSO <sub>2</sub> O		146-148	2.749(4H,m), 2.94(4H,m), 3.25(3H,s), 3.85(2H,s), 3.87(3H,s), 6.8-8.0(10H,m)
348	1-169		MeSO <sub>2</sub> O		140-143	2.76(4H,m), 2.95(4H,m), 3.26(3H,s), 3.84(2H,s), 6.03(2H,s), 6.8-7.6(9H,m)
349	1-170		MeSO <sub>2</sub> O		83-84	2.82(4H,m), 2.97(4H,m), 3.27(3H,s), 3.89(2H,s), 3.94(3H,s), 4.00(3H,s), 6.8-7.6(9H,m)
350	1-171		MeSO <sub>2</sub> O		157-159 oxalate	2.83(4H,m), 3.15(4H,m), 3.22(3H,s), 3.85(3H,s), 3.87(2H,s), 6.84-7.48(10H,m)
351	1-172		MeSO <sub>2</sub> O		201-205 oxalate	2.98(4H,m), 3.24(4H,m), 3.37(3H,s), 4.31(2H,s), 6.38-7.67(10H,m)

表 3 2 - 2

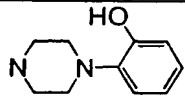
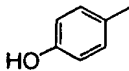
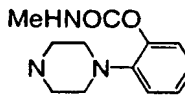
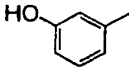
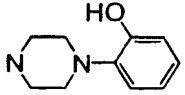
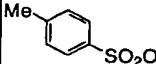
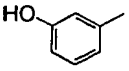
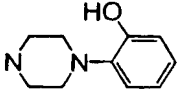
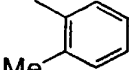
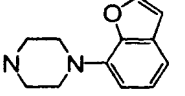
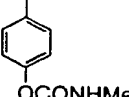
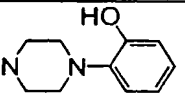
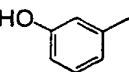
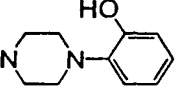
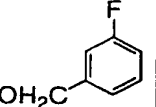
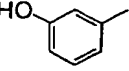
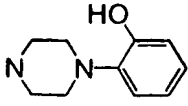
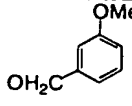
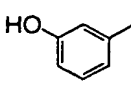
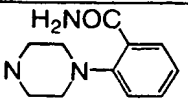
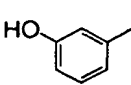
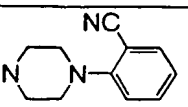
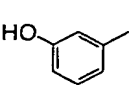
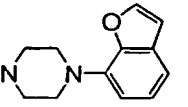
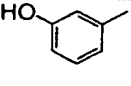
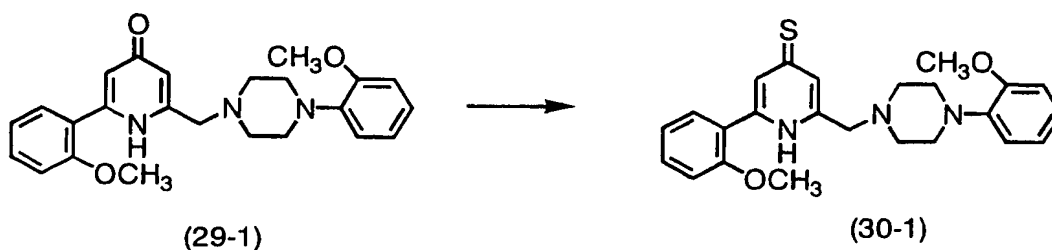
352	1-173		MeSO <sub>2</sub> O		168-170 oxalate	2.76(4H,m), 2.94(4H,m), 3.26(3H,s), 3.85(2H,s), 6.89-7.46(8H,m), 7.87-7.92(2H,m)
353	1-174		MeSO <sub>2</sub> O		126-131 oxalate	2.74(4H,m), 2.83(3H,d), 3.05(4H,m), 3.19(3H,s), 3.81(2H,s), 5.19(1H,br.s), 6.82-7.44(10H,m)
354	1-175				164-169 oxalate	2.42(3H,s), 2.67(4H,m), 2.89(4H,m), 3.78(2H,s), 6.82-7.46(14H,m)
355	1-176		MeSO <sub>2</sub> O		185-186 oxalate	2.45(3H,s), 2.77(4H,m), 2.96(4H,m), 3.26(3H,s), 3.87(2H,s), 6.85-7.81(10H,m)
356	1-177		MeSO <sub>2</sub> O		139-142	2.84(4H,m), 2.92(3H,d), 3.25(3H,s), 3.42(4H,m), 3.88(2H,s), 4.99(1H,q), 6.73-7.60(9H,m), 7.92-8.02(2H,m)
357	1-178		EtSO <sub>2</sub> O		183-185 oxalate	1.58(3H,t), 2.78(4H,m), 2.95(4H,m), 3.38(2H,q), 3.85(3H,s), 6.82-7.48(10H,m)
358	1-179				190-191 oxalate	2.72(4H,m), 2.87(4H,m), 3.79(2H,s), 5.17(2H,s), 6.78-7.43(13H,m), 7.61(1H,s)

表 3 3

实施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Ar	熔点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
359	1-180				143-144	2.70(4H,m), 2.85(4H,m), 3.78(2H,s), 3.81(3H,s), 5.15(2H,s), 6.79-7.35(13H,m), 7.62(1H,m)
360	1-181		MeSO <sub>2</sub> O		228-230	NMR(d <sub>6</sub> -DMSO) 2.69(4H,m), 3.00(4H,m), 3.54(3H,s), 3.79(2H,s), 6.85-7.60(11H,m), 8.54(1H,br,s), 9.63(1H,s)
361	1-182		MeSO <sub>2</sub> O		122-125 oxalate	2.95(4H,m), 3.24(3H,s), 3.28(4H,m), 3.93(2H,s), 6.90-7.59(10H,m)
362	1-183		MeSO <sub>2</sub> O		113-116	2.87(4H,m), 3.42(4H,m), 3.49(3H,s), 3.87(2H,s), 6.73-7.87(11H,m)

## [実施例 363]

2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-(2-メトキシフェニル)-4-チオピリドン(30-1)



5 2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-(2-メトキシフェニル)-4-ピリドン(29-1)

2.1g(0.00519モル)ローソク試薬 1.68g(0.00415モル)トルエン60mlの混合物を70℃で4.5時間加温した。反応後溶媒を留去。残渣はクロロホルムに溶かし水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去。残渣をアルミナ(100g)のカラムクロマトに付し、クロロホルム溶出物として2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-(2-メトキシフェニル)-4-チオピリドン(30-1)を黄色結晶として得た。1.13g(51.8%) 酢酸エチル-クロロホルムの混合溶媒で再結晶することで、融点135-136.5℃(分解)を示した。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.78-2.82(4H,m),3.13-3.19(4H,m),3.58(2H,s),3.88(3H,s),4.00(3H,s),6.88-7.79(10H,m)

15 [実施例 364-365]

実施例 363と同様に反応を行い(30-2)~(30-3)の化合物を得た。これらの融点およびNMRは、表34に示した。

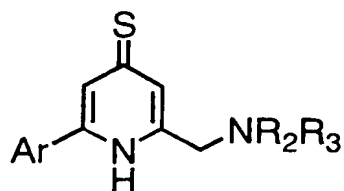
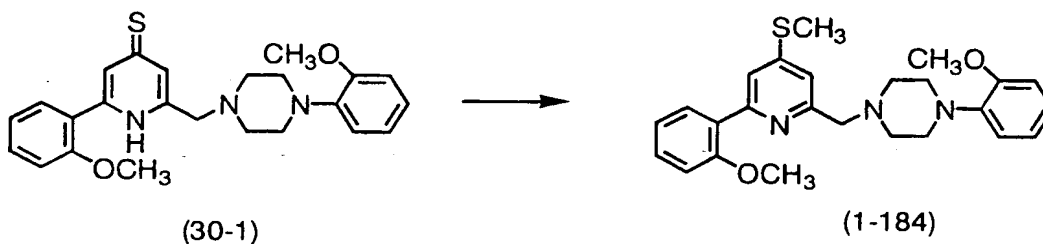


表 34

実施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	Ar	融点 °C	NMR(CDCl <sub>3</sub> )
364	30-2			95-103 (dec)	2.80-2.84(4H,m), 3.14-3.18(4H,m), 3.63(3H,s), 3.97(3H,s&3H,s), 6.87-7.68(10H,m)
365	30-3			167-170 (dec)	2.79-2.83(4H,m), 3.14-3.18(4H,m), 3.62(3H,s), 3.88(3H,s&3H,s), 6.87-7.65(10H,m)

## [実施例 366]

## 5 2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-(2-メトキシフェニル)-4-メチルチオピリジン(1-184)



2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-(2-メトキシフェニル)-4-チオピリジン(30-1) 253mg(0.6ミリモル)とアセトン10mlの懸濁液に、氷冷下、ヨウ化メチル117mg(0.83ミリモル)のアセトン溶液 1mlを加え室温下 2 時間反応した。溶媒を除き、残差をアルミナ8gのカラムクロマトで精製。クロロホルム溶出物として、2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-(2-メトキシフェニル)-4-メチルチオピリジンの結晶を得た。250mg(95.8%) この結晶を、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒より再結晶することで融点 122-124°Cを示した。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.78-2.82(4H,m), 3.13-3.19(4H,m), 3.58(3H,s), 3.88(3H,s), 4.00(3H,s), 6.88-7.79(10H,m)

## [実施例 367-370]

実施例 366 と同様に反応を行い(1-185)～(1-188)の化合物を得た。これらの融点および NMR は、表 35 に示した。

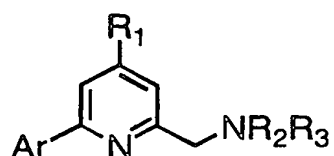


表 35

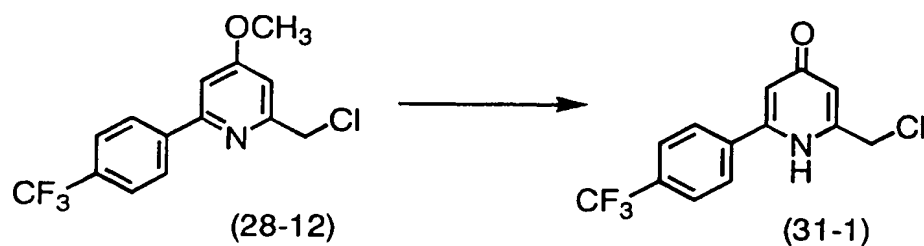
実施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Ar	融点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> ) (free base)
367	1-185		MeS		167-171 oxalate	2.55(3H,s),2.84-2.88(4H,m),3.17-3.20(4H,m),3.82(2H,s),3.84(3H,s),3.85(3H,s),6.84-7.95(10H,m)
368	1-186		MeS		114-115	2.56(3H,s),2.80(4H,m),3.15(4H,m),3.81(2H,s),3.87(3H,s),3.90(3H,s),6.85-7.56(10H,m)
369	1-187				125-126 oxalate	2.74-2.78(4H,m),3.11-3.15(4H,m),3.77(3H,s),3.82(3H,s),3.86(3H,s),4.21(2H,s),6.84-7.76(10H,m)
370 □ 1-188			allyl-S-		181-183 oxalate	2.78-2.81(4H,m),3.12-3.16(4H,m),3.66-3.69(2H,d-d),3.80(2H,s),3.85(3H,s),5.18-5.40(2H,m),5.88-6.02(1H,m),6.84-7.76(10H,m)

5

実施例 144 で得られる化合物(1)は、以下にて示す実施例 371 から実施例 385、更に実施例 302 と同様に反応を行なうことにより得ることもできる。

## [実施例 371]

2-クロロメチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ピリジン(31-1)



2-クロロメチル-4-メキシ-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン(28-12)739mg に濃臭化水素酸 15ml を加え油浴上 4 時間加熱還流する。減圧下臭化水素酸を除去、水を加えアンモニア水でアルカリ性としクロロホルムで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後シリカゲル10g のカラムクロマトに付し

5 10%メタノール・クロロホルム溶出物をアセトン・石油エーテルより再結晶、融点 143-145℃の 2-クロロメチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒリドン(31-1)580mg を得る。

収率 82.3%, NMR( $d_6$ -DMSO) 4.62(2H,s),6.99(1H,d),7.31(1H,d),7.84(2H,d), 8.22(2H,d)

#### 10 [実施例 372-380]

実施例 371 と同様に反応を行い 4-ヒリドン体(31-2)～(31-10)を得た。これらの融点および NMR を表 36 に示した。

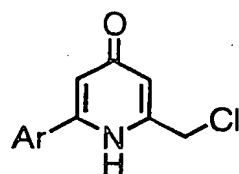


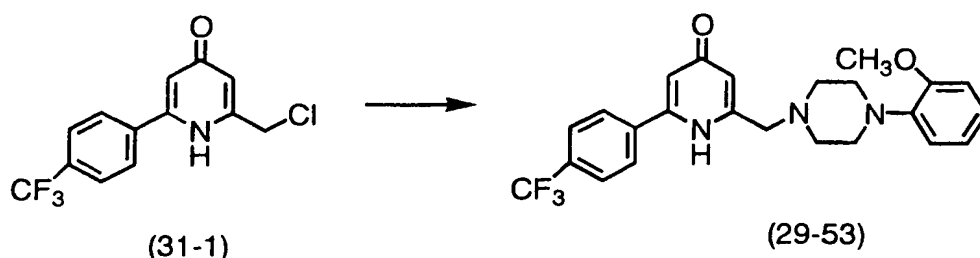
表 36

実施例 No	化合物 No	Ar	融点 °C	NMR(d <sub>6</sub> -DMSO)
372	31-2		175-176	4.74(2H,s), 6.90(1H,d), 7.21(1H,d), 7.45-8.01(5H,m), 10.89(1H,br)
373	31-3		-	4.68(2H,s), 7.02(1H,s), 7.37(1H,s), 8.28(2H,d), 8.33(2H,d), 11.09(1H,br,s)
374	31-4		165-167	4.64(2H,s), 6.91(1H,d), 7.19(1H,d), 7.30(2H,t), 8.03(2H,d of d), 10.89(1H,s)
375	31-5		160-162	4.72(2H,s), 6.73(2H,t), 6.96(1H,d), 7.34(1H,d), 7.93(1H,d of d), 11.32(1H,s), 14.70(1H,s)
376	31-6		222-239	—
377	31-7		oil CF <sub>3</sub> COOH salt	NMR(CDCl <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> COOH salt) 4.74(2H,s), 7.12(1H,d), 7.15(1H,d), 7.63(1H,t), 7.79(1H,d), 7.98(1H,d), 8.04(1H,s)
378	31-8		185-188 CF <sub>3</sub> COOH salt	4.79(2H,s), 6.99(1H,d), 7.33(1H,d), 7.46(1H,br.s), 7.58(1H,t), 7.92-8.16(3H,m), 8.46(1H,s)
379	31-9		156-158 CF <sub>3</sub> COOH salt	NMR(CD <sub>3</sub> OD, CH <sub>3</sub> COOH salt) 3.91(3H,s), 4.84(2H,s), 7.14-7.27(4H,m), 7.53(1H,dd), 7.62(1H,dt)
380	31-10		115-116 CF <sub>3</sub> COOH salt	NMR(CD <sub>3</sub> OD, CH <sub>3</sub> COOH salt) 4.83(2H,s), 7.18(1H,d), 7.25(1H,d), 7.32-7.68 (4H,m)

## [実施例 381]

- 5      2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン]-1-イルメチル]-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ピリドン (29-53)





2-クロロメチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ピリドン  
(31-1) 144 mg、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン 115 mg、  
炭酸カリ 83 mg、ヨウ化カリ 17 mg、アセトニトリル 10 ml の混合物を油  
5 浴上 1 時間加熱還流する。減圧下溶媒を除去し残渣をクロロホルムで処理、不溶  
物を除去、シリカゲル 6 g のカラムクロマトに付し 5% メタノール・クロロホル  
ム溶出物 213 mg をアセトン・エーテルより再結晶、融点 154-156℃ の  
2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン]-1-イルメチル]-6-(4-  
トリフルオロメチルフェニル)-4-ピリドン (29-53) 152 mg を  
10 得る。

収率 68.5%, NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.62(4H,m), 3.00(4H,m), 3.65(2H,s), 3.77(3H,s), 6.9  
0-7.28(6H,m), 7.83(2H,d), 8.23(2H,d), 10.75(1H,s)

#### [実施例 382-385]

15 実施例 381 と同様に反応を行いピリドン体 (29-54) ~ (29-57) を  
得た。これらの融点および NMR を表 37 に示した。

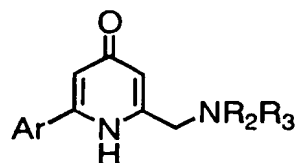
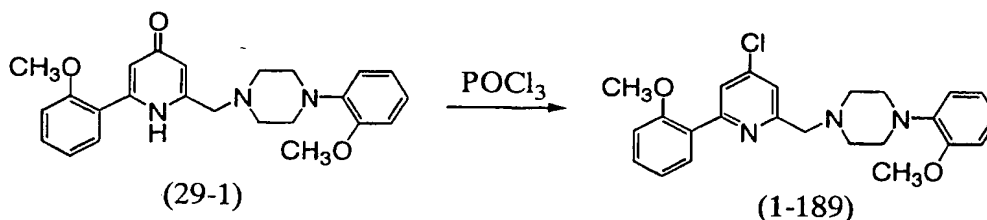


表 3 7

実施例 No	化合物 No	-NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	Ar	融点℃	NMR(d <sub>6</sub> -DMSO) (free base)
382	29-54			178-185 HCl-塩	1.35(6H,d), 2.80(4H,m), 3.19(4H,m), 3.64(2H,s), 4.59(1H,m), 6.38(1H,d), 6.62(1H,d), 6.86-7.01(4H,m), 7.21(2H,t), 7.59(2H,d of d)
383	29-55			193-195 fumarate	1.34(6H,d), 2.82(4H,m), 3.19(4H,m), 3.67(2H,s), 4.59(1H,m), 6.47(1H,br,s), 6.73(1H,br,s), 6.86-7.00(4H,m), 7.75(2H,d), 7.78(2H,d)
384	29-56			210-212	2.56(4H,m), 3.51(4H,m), 3.61(2H,s), 6.90(1H,d), 7.15(1H,d), 6.61-8.11(8H,m), 10.61(1H,s)
385	29-57			187-190	2.60(4H,m), 3.00(4H,m), 3.64(2H,s), 3.77(3H,s), 6.67-7.94(9H,m), 11.11(1H,br)

## [実施例 386]

- 5 2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル-4-クロル-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン・1/2 フマル酸塩 (1-189)



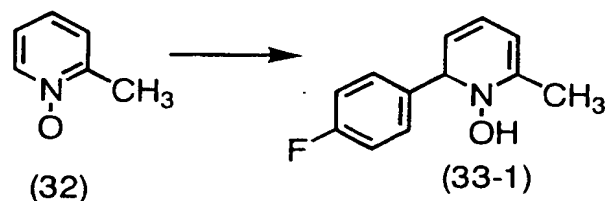
2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル-6-(2-メトキシフェニル)ピリドン (29-1) 2.00g とオキシ塩化リン 15ml の混合物を 50℃ の油浴上 1 時間攪拌する。減圧下過剰のオキシ塩化リンを除去、残渣に氷

水を加えアンモニア水でアルカリ性としクロロホルムで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後シリカゲル40gのカラムクロマトに付し10%アセトニトリル・クロロホルム混液溶出物1.90gを得る。溶出物1.90gをメタノールに溶解、フマル酸1.03gを加え濃縮、i-プロピルアルコールを加えて析出結晶を濾過、融点142-144℃の白色結晶 2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル-4-クロル-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン、1/2フマル酸塩(1-189) 1.80gを得る。

収率 76.6%, NMR(CDCl<sub>3</sub>) (free base) 2.79(4H,m), 3.15(4H,m), 3.82(2H,s), 3.86(3H,s), 3.88(3H,s), 6.84-7.42(7H,m), 7.46(2H,d), 7.75(2H,d), 7.80(1H,d of d)

# 10 [実施例 387]

1-ハイドロオキシ-2-メチル-6-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン(33-1)

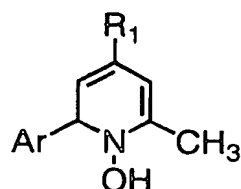


2-ピコリン-N-オキシド 5.46gを乾燥テトラヒドロフラン30mlに溶解し4-フルオロブromベンゼン10.1g、マグネシウム1.47g、1,2-ジブロモエタン0.25ml、乾燥テトラヒドロフラン70mlより調整した4-フルオロフェニルマグネシウムブロマイド・テトラフラン溶液に10℃以下で攪拌下滴下する。40℃で30分攪拌した後室温下一夜放置する。塩化アンモニウム4.85gを水30mlに溶かして加えエーテルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を除去、残渣9.49gをシリカゲル95gのカラムクロマトに付し10%アセトニトリル・クロロホルム溶出物7.40gをエーテル-石油エーテルで再結晶し融点118-119℃の 1-ハイドロオキシ-2-メチル-6-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン(33-1) 6.15gを得る。

収率 60.0%, NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.08(3H,s), 5.79(1H,d), 6.36(1H,d), 6.66(1H,d), 6.98-7.43(4H,m), 7.46(1H,d of d).

## [実施例 388 - 395]

実施例 387 と同様に反応を行いジヒドロピリジン体 (33-2) ~ (33-9) を得た。これらの融点および NMR を表 38 に示した。



5

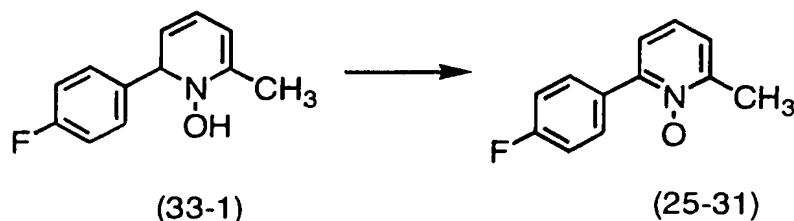
表 38

実施例 No	化合物 No	R <sub>1</sub>	Ar	融点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> )
388	33-2	H		93-94	5.83(1H,d),6.37(1H,t),6.66(1H,d),6.90-7.34(4H,m),7.55(1H,d of d)
389	33-3	H		107-109	2.11(3H,s),3.84(3H,s),4.50(1H,br),5.83(1H,d),6.41(1H,t),6.79(1H,d of d),6.92(1H,m),7.01(1H,d),7.24(h,d of d),7.52(1H,d of d)
390	33-4	H		120-102	2.10(3H,s),3.85(3H,s),5.78(1H,d),6.39(1H,t),6.57-6.67(2H,m),6.94(1H,d),7.44-7.56(2H,m)
391	33-5	MeO		108-109	2.04(3H,s),3.76(3H,s),5.18(1H,s),7.10-7.43(2H,m),7.56(4H,s)
392	33-6	H		121-122	2.08(3H,s),5.86(1H,d),6.38(1H,t),6.71(1H,d),7.55(4H,m),7.63(1H,d of d)
393	33-7	MeO		114-115	1.93(3H,s),3.68(3H,s),5.29(1H,s),6.96-7.55(6H,m),10.84(1H,s)
394	33-8	MeO		120-121	2.06(3H,s),3.84(3H,s),5.12(1H,s),6.55-7.49(5H,m)
395	33-9	MeO		oil	2.04(3H,s),3.72(3H,s),5.10(1H,s),6.96-7.27(6H,m)

## [実施例 396]

2-メチル-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-N-オキシド (25-

31)



1-ヒドロオキシ-2-メチル-6-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン (33-1) 6.17 g を塩化メチレン 123 ml に溶解し氷冷下、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン 7.51 g を加え室温下 1 時間攪拌する。不溶物を濾別、塩化メチレン溶液を重炭酸ナトリウム水溶液で水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後アルミナ 120 g のカラムクロマトに付し 10% アセトニトリル・クロロホルムで溶出、油状の 2-メチル-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-N-オキシド (25-31) 4.89 g を得る。

収率 79.9%, NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.60(3H,s), 7.13-7.30(5H,m), 7.80-7.87(2H,m).

#### [実施例 397-404]

実施例 396 と同様に反応を行いピリジン N-オキシド体 (25-32) ~ (25-39) を得た。これらの融点および NMR は表 39 に示した。

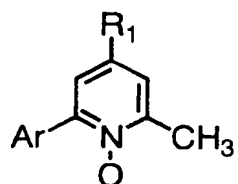


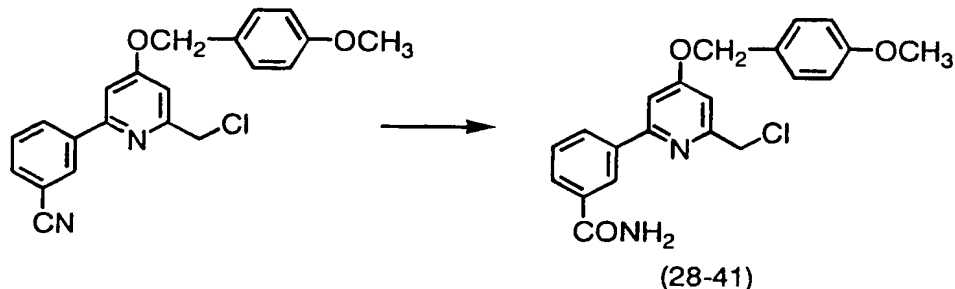
表 3 9

实 施 例 No	化 合 物 No	R <sub>1</sub>	Ar	融点 ℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> )
397	25-32	H		oil	2.58(3H,s), 7.10-7.63(7H,m)
398	25-33	H		130-131	2.57(3H,s), 3.79(3H,s), 6.90-7.30(6H,m)
399	25-34	H		—	2.56(3H,s), 3.79(3H,s), 6.70-7.39(6H,m)
400	25-35	MeO		115-116	2.59(3H,s), 3.89(3H,s), 6.86(2H,s), 7.74(2H,d), 7.93(2H,d)
401	25-36	H		106-107	2.59(3H,s), 7.20-7.35(3H,m), 7.72(2H,d), 7.92(2H,d)
402	25-37	MeO		141-142	2.58(3H,s), 3.87(3H,s), 6.82(2H,d), 7.14(2H,t), 7.82(2H,m)
403	25-38	MeO		粗結晶	2.57(3H,s), 3.80(3H,s), 3.85(3H,s), 6.69-7.39(5H,m)
404	25-39	MeO		oil	2.62(3H,s), 3.91(3H,s), 6.74(1H,d), 7.34(1H,d), 7.20(d of d), 7.57(d of d), 7.84(d of d)

実施例 67 より得られる化合物 (28) は、以下の実施例 405、実施例 406 又は実施例 410 により得られる。

[実施例 405]

6-(3-カルバモイルフェニル)-2-クロロメチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン (28-41)

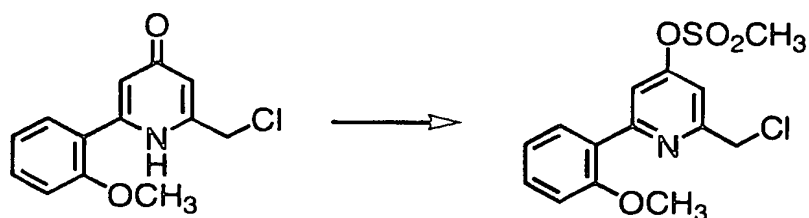


2-クロロメチル-6-(3-シアノフェニル)-4-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン 1.14 g をジメチルスルホキシド 20 ml に溶解し、炭酸カリウム 43 mg、30% 過酸化水素水溶液 426 mg を加え、室温下 3 時間攪拌する。反応液に水を加え、析出した結晶を濾取し、融点 172-174℃ の 6-(3-カルバモイルフェニル)-2-クロロメチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン (28-41) 1.18 g を得る。

収率 98.2%, NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) 3.77(3H,s), 4.80(2H,s), 5.24(2H,s), 6.98(2H,d), 7.21(1H,d), 7.45(3H,m), 7.57(1H,t), 7.64(1H,d), 7.94(1H,d), 8.10(1H,br.s), 8.25(1H,d), 8.55(1H,s)

[実施例 406]

2-クロロメチル-4-メタンスルホニルオキシ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン (28-42)



(28-42)

2-クロロメチル-6-(2-メトキシフェニル)-4-ピリドン・トリフル  
 オロ酢酸塩 3.65 g を無水テトラヒドロフラン 150 ml に溶解し、メタンス  
 ルホニルクロリド 1.26 g、ジイソプロピルエチルアミン 2.85 g を加え、  
 5 室温下 24 時間攪拌する。反応液に水を加えクロロホルムで抽出、有機層を飽和  
 塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下  
 留去して得られた残渣をシリカゲル 40 g のカラムクロマトに付し 1 : 1 酢酸エ  
 チル・ヘキサン溶出物をヘキサンで再結晶し、融点 95-96℃ の 2-クロメ  
 チル-4-メタンスルホニルオキシ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン (2  
 10 8-42) 3.08 g を得る。

収率 93.7%, NMR(CDCl<sub>3</sub>) 3.24(3H,s), 3.89(3H,s), 4.75(2H,s), 7.01(1H,d), 7.09(1  
 H,t), 7.35-7.47(2H,m), 7.82(1H,d), 7.89(1H,dd)

## [実施例 407-409]

15 実施例 406 と同様に反応を行い 4-ピリジン体 (28-43) ~ (28-4  
 5) を得た。これらの融点および NMR を表 40 に示した。



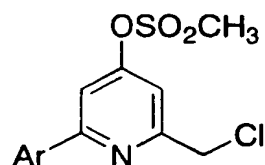
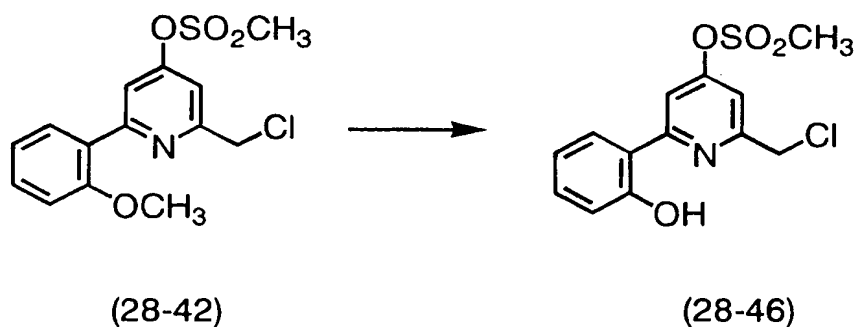


表 4 0

実施例 No	化合物 No	Ar	融点 °C	NMR(CDCl <sub>3</sub> )
407	28-43		67-68	3.31(3H,s), 4.76(2H,s), 7.45(1H,d), 7.60(1H,t), 7.62(1H,d), 7.74(1H,dt), 8.23(1H,dt), 8.35(1H,t)
408	28-44		176-177	NMR(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.60(3H,s), 4.93(2H,s), 7.52(1H,br.s), 7.60(1H,d), 7.62(1H,t), 7.97-8.02(2H,m), 8.14(1H,br.s), 8.28(1H,d), 8.58(1H,br.s)
409	28-45		oil	3.28(3H,s), 4.75(2H,s), 7.10-7.21(1H,m), 7.38-7.80(5H,m)

## [実施例 4 1 0]

- 5 2-クロロメチル-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-メタンスルホニルオキシ-ピリジン (28-46)



- 10 2-クロロメチル-4-メタンスルホニルオキシ-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン (28-42) 2.51 g を塩化メチレン 50 ml に溶解し、-78℃で三塩化ホウ素(1.60 M)の塩化メチレン溶液 9.6 ml を加え 3 時間攪拌する。反応液に氷を加え、5 N 塩酸 8 ml を加えてさらに 0.5 時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム 10 g を加えて弱アルカリ性とし、クロロホルムで抽出、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去する。得られた残渣をシリカゲル 30 g のカラムクロマトに付し

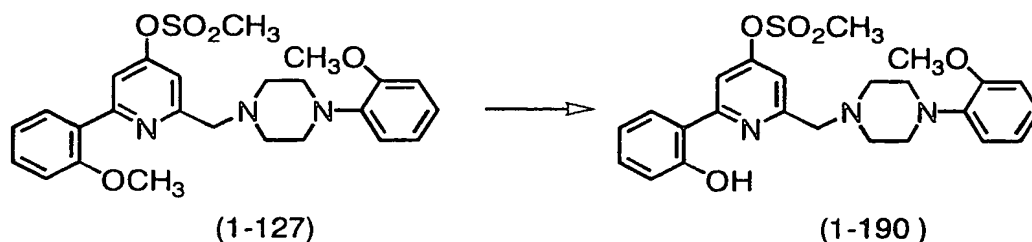
3%メタノール・クロロホルム溶出物をエーテルで再結晶し、融点158-159℃の2-クロロメチル-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-メタンスルホンイルオキシピリジン(28-46) 1.61gを得る。

収率 67.0%, NMR(CDCl<sub>3</sub>) 3.31(3H,s), 4.72(2H,s), 6.94(1H,t), 7.04(1H,dd), 7.31-7.40(2H,m), 7.71-7.78(2H,m)

実施例306で得られた化合物(1-127)を、以下の実施例411又は実施例412に記載の方法を用いることで、化合物(1-190)、(1-191)を得た。

#### 10 [実施例411]

2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-メタンスルフォニルオキシ-6-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]メチルピリジン(1-190)



15 2-(2-メトキシフェニル)-4-メタンスルフォニルオキシ-6-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]メチルピリジン(1-127) 243mgをジクロロメタン10mlに溶解しドライアイス-アセトンで-78℃に冷却、攪拌下1.6モル三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液0.95mlを加え同温度で3時間攪拌後室温にて18時間放置する。氷を加え重炭酸ナトリウムで

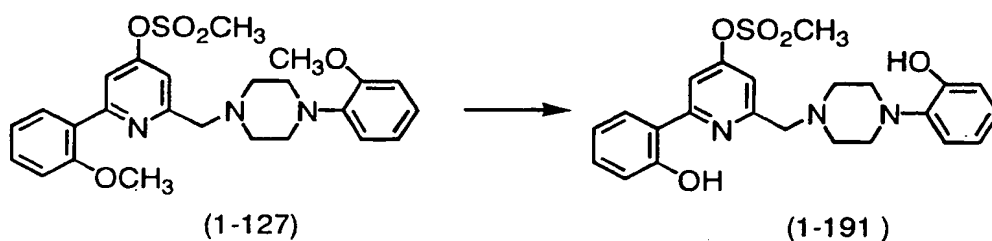
20 アルカリ性としクロロホルム抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後シリカゲル30gのカラムクロマトに付し酢酸エチル：ヘキサン(1:2)混液溶出物71mgをエーテルより再結晶し融点128-129℃の結晶、2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-メタンスルフォニルオキシ-6-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]メチルピリジン(1-190) 44mgを得る。

25 収率 19.2%, NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.60-2.84(4H,m), 3.10-3.20(4H,m), 3.29(3H,s), 3.83(2H,

s), 3.86(3H, s), 6.84-7.06(6H, m), 7.33(1H, d of d), 7.37(1H, d), 7.69(1H, d), 7.74(1H, d of d)

[実施例 4 1 2]

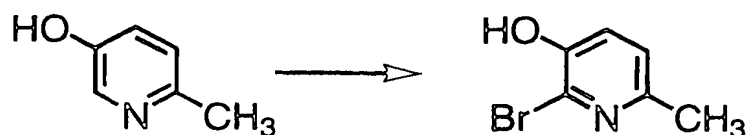
- 5 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-メタンスルフォニルオキシ-6-[4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]メチルピリジン(1-191)



- 2-(2-メトキシフェニル)-4-メタンスルフォニルオキシ-6-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]メチルピリジン(1-127) 241 mg をジクロロメタン 10 ml に溶解、氷冷下 1.60 モル三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 2.2 ml 加え室温下 18 時間放置し更に 2 時間加熱還流する。氷と 1N 塩酸 5 ml を加え室温下 30 分攪拌した後重炭酸ナトリウムでアルカリ性とし塩化ナトリウムを加え 10% メタノール、クロロホルム溶液で抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を除去、残渣をシリカゲル 20 g のカラムクロマトに付し酢酸エチル：ヘキサン(1:2)混液溶出物をエーテルより再結晶し融点 115-117℃ の結晶 2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-メタンスルフォニルオキシ-6-[4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]メチルピリジン(1-191) 108 mg を得る。
- 15 収率 47.7%, NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.60-2.80(4H, m), 2.92-3.00(4H, m), 3.30(3H, s), 3.83(2H, s), 6.84-7.23(6H, m), 7.32-7.38(2H, m), 7.69(1H, d), 7.74(1H, d of d)
- 20

[実施例 4 1 3]

2-ブロム-3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(2-2)



(2-1)

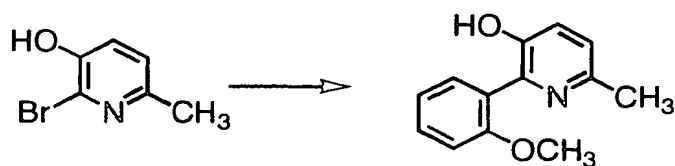
(2-2)

5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン (2-1) 6.6 g (0.06 mol) を乾燥ピリジン 120 ml に溶解し、内温 15-25℃で臭素 10.55 g (0.066 mol) のピリジン溶液 60 ml を 20 分間で滴下し、室温で 15 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加え氷冷後析出した結晶を濾取して、2-ブロム-3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン 8.6 g を得た。収率 75.6 % エタノールで再結晶することで融点 188-190℃の結晶となる。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.47(3H,s),5.48(1H,br.s),7.03(1H,d,J=8.4),7.20(1H,d,J=8.4)

#### 10 [実施例 414]

3-ヒドロキシ-6-メチル-2-(2-メトキシフェニル)ピリジン (2-3)



(2-2)

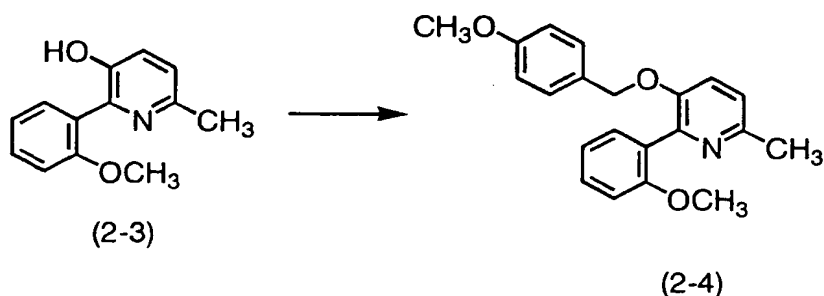
(2-3)

テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 922 mg (0.000798 mol)、トルエン 50 ml、ピリジン 5.0 g (0.0266 mol)、2 規定炭酸ナトリウム 25 ml、2-メトキシフェニルホウ酸 4.45 g (0.0293 mol)、エタノール 10 ml を順次加えた混合物を、90℃にて 4 時間加温した。室温に冷却後、酢酸エチルで抽出。有機層は飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去。残渣をシリカゲル (180 g) のカラムクロマトで精製。クロロホルム-ヘキサン (4:1) 混液溶出物として 3-ヒドロキシ-6-メチル-2-(2-メトキシフェニル)ピリジン (2-3) を融点 179-182℃ (分解) の結晶として、2.95 g (51.7%) 得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.56(3H,s),3.95(3H,s),6.82(1H,br.s),7.04-7.27(2H,m),7.39-7.72(2H,m)

[実施例 4 1 5]

- 5 6-メチル-2-(2-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン(2-4)

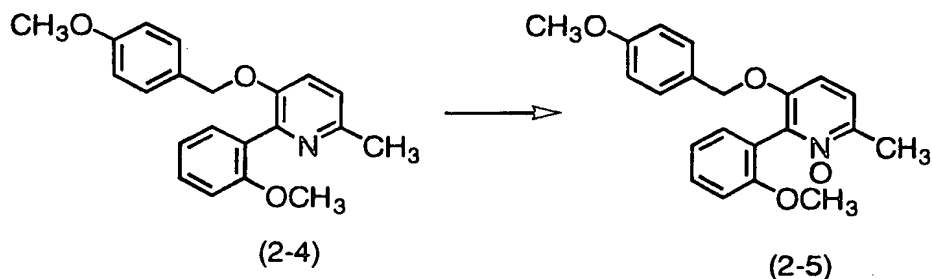


- 水素化ナトリウム 576 mg (0.0144 mol) をジメチルホルムアミド 30 ml に懸濁させ氷冷、攪拌下 3-ヒドロキシ-6-メチル-2-(2-メトキシフェニル)ピリジン(2-3) 2.57 g (0.012 mol) を加え同温度で 10 分間攪拌し更に室温で 30 分間反応した。次に氷水で冷却下、4-メトキシベンジルブロマイド 2.9 g (0.0138 mol) を加え同条件で 10 分間、ついで室温で 1 時間反応した。ジメチルホルムアミドを減圧下除き、残留液にクロロホルムと氷水を加え 5 分間攪拌後、クロロホルム抽出。有機層は水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去。残渣をシリカゲル(140 g)のカラムクロマトで精製。クロロホルム-メタノール(100:1)混液溶出物として 6-メチル-2-(2-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン(2-4)の結晶 3.9 g (97.5%)を得た。ヘキサン-エーテルで再結晶することで、融点 87-88℃の結晶となる。

- 20 NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.53(3H,s),3.73(3H,s),3.78(3H,s),4.95(2H,s),6.80-7.38(10H,m)

[実施例 4 1 6]

6-メチル-2-(2-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン-N-オキシド(2-5)

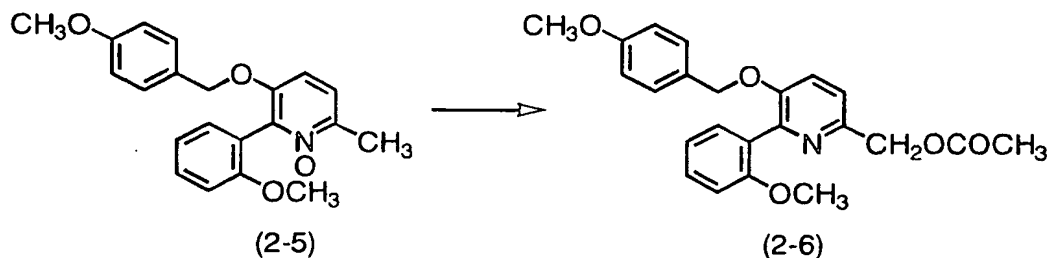


6-メチル-2-(2-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン(2-4) 4.3 g (0.0128 mol) をクロロホルム 90 ml に溶解し、氷冷下 80% メタクロロ過安息香酸 3.47 g を加え同温度で 1 時間攪拌した後 6 5 時間室温で放置した。氷水と炭酸水素ナトリウム 1.18 g (0.014 mol) を加え 15 分間攪拌後、分液。硫酸マグネシウムで乾燥、アルミナ 130 g のカラムクロマトに付し、クロロホルムの溶出部として 6-メチル-2-(2-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン-N-オキシド(2-5) 4.32 g を得た。収率 95.8% 酢酸エチル-エーテルの混合溶媒で再結晶することで、融点 130.5-132℃ の結晶となる。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.13(3H,s), 3.73(3H,s), 3.79(3H,s), 5.01(2H,s), 5.20(2H,s), 6.81-7.42(10H,m).

#### 15 [実施例 417]

6-アセトキシメチル-3-(4-メトキシベンジルオキシ)-2-(2-メトキシフェニル)ピリジン (2-6)



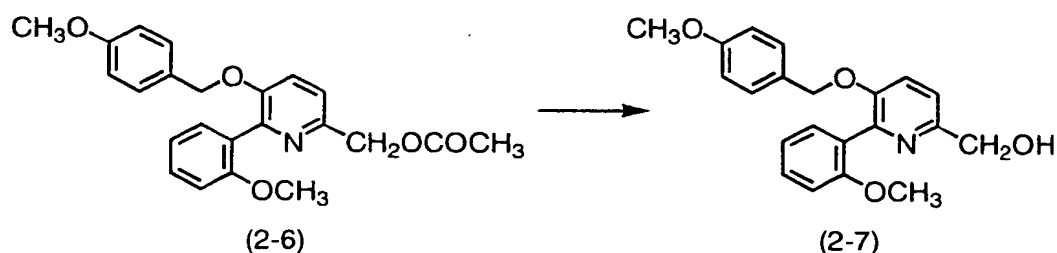
6-メチル-2-(2-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン-N-オキシド(2-5) 3.7 g を無水酢酸 30 ml に溶解し 80℃ の油浴上 2 時間加熱した。減圧下溶媒を除去、残渣をクロロホルムに溶解し

氷水を加えアンモニア水でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出。飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後アルミナ 100 g で精製。クロロホルムーヘキサン (2 : 1) 混液の溶出で、6-アセトキシメチル-3-(4-メトキシベンジルオキシ)-2-(2-メトキシフェニル)ピリジン を油状物として 3.15 g 得た。

収率 76.1%, NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.13(3H,s),3.73(3H,s),3.79(3H,s),5.01(2H,s),5.20(2H,s),6.81-7.42(10H,m)

#### [実施例 418]

- 10 6-ハイドロオキシメチル-2-(2-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン (2-7)



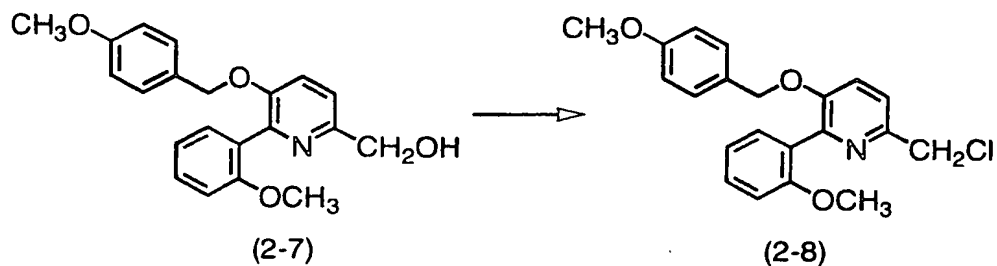
- 6-アセトキシメチル-3-(4-メトキシベンジルオキシ)-2-(2-メトキシフェニル)ピリジン (2-6) 3.5 g (0.00891 mol) をメタノール 25 ml に溶解し氷冷下 2 N 水酸化ナトリウム溶液 6.7 ml (0.0134 mol) を加え室温下 6 時間反応した。飽和塩化アンモニウム水 4 ml を加えて溶媒を濃縮して結晶を析出させる。結晶を濾別し 6-ハイドロオキシメチル-2-(2-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン (2-7) を得た。2.75 g (87.9%) 酢酸エチル-エーテルより再結晶すると融点 125-127℃ の結晶となる。
- 15
- 20

NMR(CDCl<sub>3</sub>) 3.70(1H,br.s),3.73(3H,s),3.79(3H,s),4.72(2H,s),5.00(2H,s),6.80-7.44(10H,m)

#### [実施例 419]

- 25 6-クロロメチル-2-(2-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシベン

ジロキシ) ピリジン (2-8)



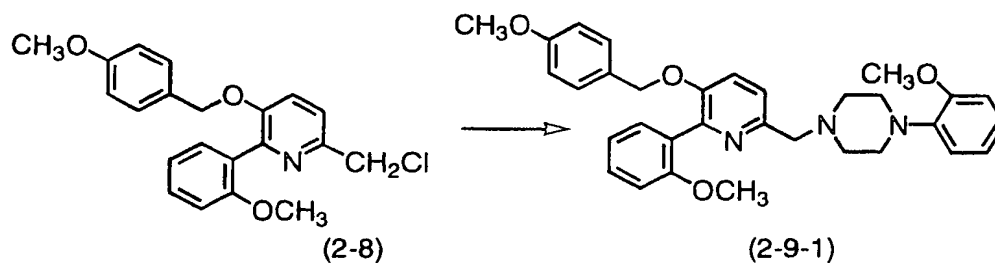
- 6-ハイドロオキシメチル-2-(2-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン (2-7) 2.8 g (0.00798 モル) をテトラヒドロフラン 70 ml に溶解させ氷冷、攪拌下 塩化チオニル 1.90g (0.016 モル) を加え 2 時間室温で反応した。減圧下テトラヒドロフランを除去、氷水を加水炭酸水素ナトリウム溶液でアルカリ性としクロロホルムで抽出。硫酸マグネシウムで乾燥後、アルミナ 80g のカラムクロマトに付クロロホルム-ヘキサン (4:1) 混液の溶出物として、6-クロロメチル-2-(2-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン (2-8) を結晶として 2.8 g 得た。収率 94.9% ヘキサン-エーテルで再結晶すると、融点 77-78℃ の結晶となる。
- 10

NMR(CDCl<sub>3</sub>) 3.73(3H,s), 3.79(3H,s), 4.70(2H,s), 5.02(2H,s), 6.82-7.41 (10H,m)

15

#### [実施例 420]

3-(4-メトキシベンジルオキシ)-2-(2-メトキシフェニル)-6-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ-1-イルメチル]ピリジン シュウ酸塩 (2-9-1)



20

6-クロロメチル-2-(2-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシベン



- ジルオキシ) ピリジン (2-8) 500 mg (0.00135 モル)、1-(2-  
-メトキシフェニル) ピペラジン 286 mg (0.00145 モル)、炭酸カ  
リ 186 mg 80.00135 モル)、ヨウ化カリ 45 mg (0.00027  
モル)、アセトニトリル 10 ml の混合物を油浴上 2 時間加熱還流した。減圧
- 5 下溶媒を除去し残査をクロロホルムに溶かしシリカゲル 20 g のカラムクロマト  
に付しクロロホルム-メタノール (100 : 1) 混液で溶出し、無色油状の 3  
-(4-メトキシベンジルオキシ)-2-(2-メトキシフェニル)-6-[4-(  
2-メトキシフェニル) ピペラジノ-1-イルメチル]ピリジン (2-9-1)  
690 mg を得た。収率 97.2 %
- 10 この油状物をアセトン 20 ml に溶解して、1.1 等量に対応するシュウ酸の  
アセトン溶液を加えて、シュウ酸塩とした。融点 80-83 °C (分解)  
NMR(CDCl<sub>3</sub>)(free base) 2.74-2.78(4H,m),3.11-3.15(4H,m),3.72(3H,s),3.78(3  
H,s),3.79(2H,s),3.85(3H,s),4.99(2H,s),6.81-7.39(14H,m)
- 15 [実施例 421-423]  
実施例 420 と同様に反応を行い (2-9-2) ~ (2-9-4) の化合物を  
得た。これらの融点および NMR は、表 41 に示した。

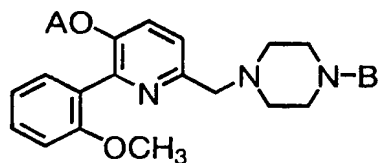
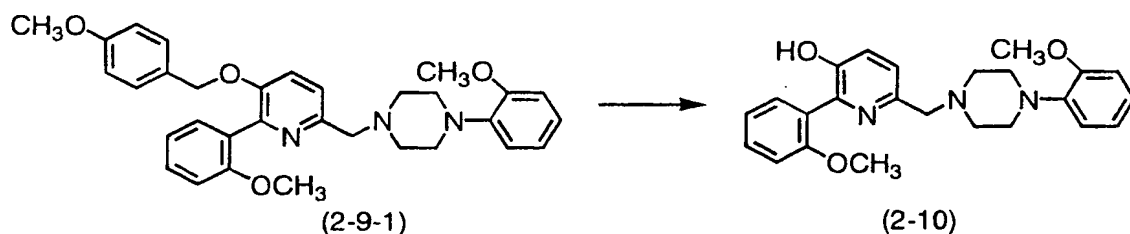


表 4 1

実施例 No	化合物 No	A	B	融点 °C	NMR(CDCl <sub>3</sub> )
421	2-9-2			142-143	2.76(4H,br.s),2.95(4H,br.s),3.72(3H,s),3.77(2H,s),3.79(3H,s),5.00(2H,s),6.81-7.40(14H,m)
422	2-9-3			164-166 oxalate	2.71-2.5(4H,m),3.13-3.17(4H,m)-3.73(3H,s),3.76(2H,s),3.79(3H,s),4.99(2H,s),6.81-7.39(14H,m)
423	2-9-4			129-130	2.79-2.84(4H,m),3.36-3.41(4H,m)3.73(3H,s),3.79(3H,s&2H,s),5.00(2H,s),6.73-7.59(15H,m)

## [実施例 4 2 4]

- 5 3-ヒドロキシ-2-(2-メトキシフェニル)-6-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ-1-イルメチル]ピリジン(2-10)



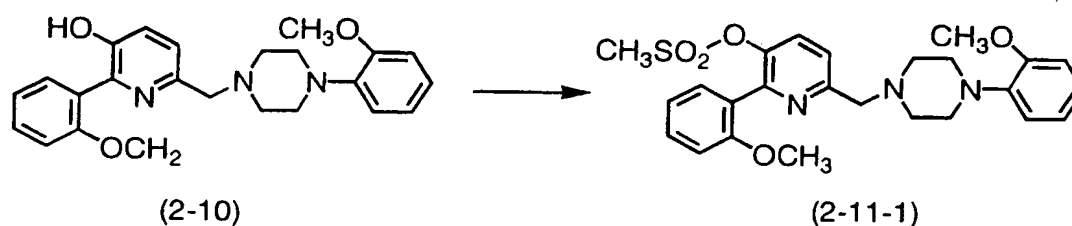
- 10 3-(4-メトキシベンジルオキシ)-2-(2-メトキシフェニル)-6-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ-1-イルメチル]ピリジン(2-9-1) 580mgを酢酸6mlに溶かし氷冷下48%臭化水素酸2mlを加え50℃で2.5時間加温した。氷水を加えエーテルで抽出して副生成物を除去、水溶液はアンモニア水でアルカリ性としクロロホルムで抽出。水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後アルミナ20gのカラムクロマトに付しクロロホルム溶出物として表記化合物を結晶として434mg得た。 収率97.1% ヘキサン-酢酸エ

チルで再結晶し融点 145 - 147. 5℃の純品を得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.74-2.79(4H,m),3.11-3.15(4H,m),3.78(2H,s),3.86(3H,s),3.96(3H,s),6.84-7.72(10H,m)

# 5 [実施例 425]

3-メタンスルホニルオキシ-2-(2-メトキシフェニル)-6-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ-1-イルメチル]ピリジン シュウ酸塩 (2-11-1)



- 10 3-ヒドロキシ-2-(2-メトキシフェニル)-6-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ-1-イルメチル]ピリジン (2-10) 122 mg (0.33 mmol) をテトラヒドロフラン 4 ml に溶かし氷冷下、水素化ナトリウム 15 mg (0.66 mmol) を加え室温下 30 分攪拌。再び氷水で冷却し塩化メタンスルホニル 38 mg (0.33 mmol) を加え室温下 1.5 時間攪拌した。
- 15 氷水を加えクロロホルムで抽出。硫酸マグネシウムで乾燥後アルミナ 6 g で精製。酢酸エチル-ヘキサン (2:1) 混液で溶出して、3-メタンスルホニルオキシ-2-(2-メトキシフェニル)-6-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ-1-イルメチル]ピリジンを油状物として 135 mg (93.1%) 得た。この油状物をアセトンに溶解し、1.1 等量に相当するシュウ酸のアセトン溶液を加えてシュウ酸塩とした。融点 144 - 146℃ (分解)
- 20

NMR(CDCl<sub>3</sub>) (free base) 2.65(3H,s),2.77-2.80(4H,m),3.12-3.17(4H,m),3.81(3H,s),3.83(3H,s),3.86(3H,s),6.84-7.76(10H,m)

# [実施例 426]

- 25 実施例 425 と同様に反応を行い (2-11-2) の化合物を得た。融点および

NMR は、表 4 2 に示した。

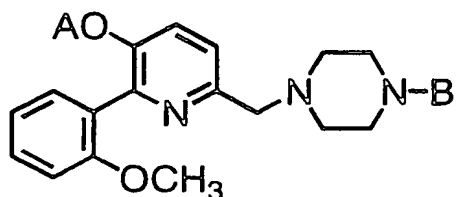
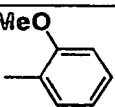
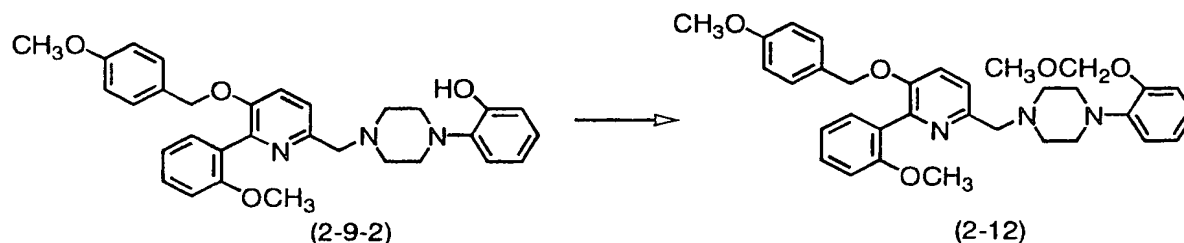


表 4 2

実施例 No	化合物 No	A	B	融点℃	NMR(CDCl <sub>3</sub> )
426	2-11-2	MeSO <sub>2</sub>		72-75(d) oxalate	2.74-2.79(4H,m), 3.10-3.15(4H,m), 3.71(3H,s), 3.78(2H,s), 3.85(3H,s), 5.02(2H,d), 6.83-7.41(10H,m)

#### 5 [実施例 4 2 7]

3 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 6 - [4 - (2 - メトキシメチルオキシ) ピペラジノ - 1 - イルメチル]ピリジン シュウ酸塩 (2 - 1 2)



#### 10 6 - [4 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピペラジノ - 1 - イルメチル] - 3 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 2 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン

(2 - 9 - 2) 7.50 mg (0.00147 モル) をテトラヒドロフラン 8 ml に溶かし氷冷下、水素化ナトリウム 70 mg (0.00176 モル) を加え、室温下 30 分間攪拌。再び氷水で冷却しクロルメチルメチルエーテル 131 mg

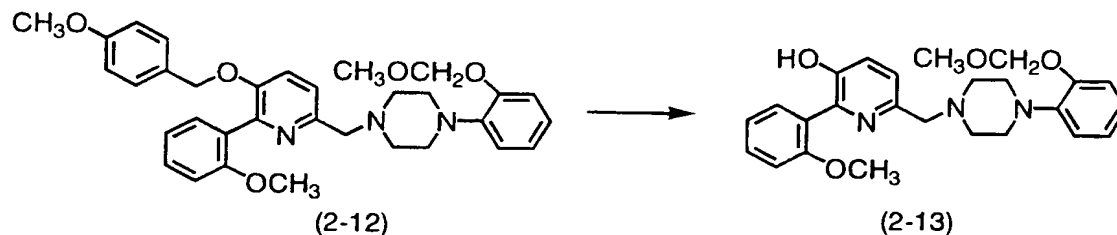
#### 15 (0.00162 モル) のテトラヒドロフラン溶液 1 ml を滴下後、室温下 2.5 時間反応した。氷水を加えクロロホルムで抽出。硫酸マグネシウムで乾燥後シリカゲル 20 g で精製。クロロホルム - メタノール (30 : 1) 混液の溶出部として、3 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 2 - (2 - メトキシフェニル) -

6-[4-(2-メトキシメチルオキシ)ピペラジノー1-イルメチル]ピリジン  
(2-12)を油状物として得た。720mg(88.5%) この油状物をア  
セトンに溶解し、1.1等量に相当するシュウ酸のアセトン溶液を加えてシュウ  
酸塩とした。融点135-136.5℃(分解)

5 NMR(CDCl<sub>3</sub>) (free base) 2.74-2.79(4H,m),3.10-3.15(4H,m),3.71(3H,s),3.  
78(3H,s),3.85(3H,s),5.02(2H,s),6.83-7.41(10H,m)

[実施例428]

3-(ヒドロキシ)-2-(2-メトキシフェニル)-6-[4-(2-メトキシ  
10 シメチルオキシ)-ピペラジノー1-イルメチル]ピリジン (2-13)

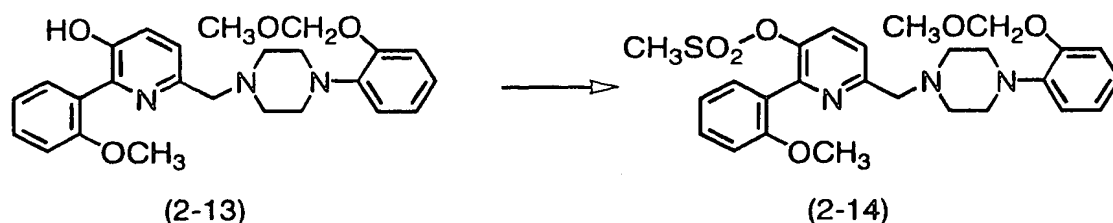


3-(4-メトキシベンジルオキシ)-2-(2-メトキシフェニル)-6-[  
4-(2-メトキシメチルオキシ)ピペラジノー1-イルメチル]ピリジン(2-  
12) 620mgをメタノール25mlに溶かし 10% Pd-カーボン粉末5  
15 0mgを加え4気圧で40時間攪拌下、水添反応を行った。触媒を除き溶媒を減  
圧留去、残渣をアルミナ20gで精製。クロロホルム-メタノール(100:1  
)混液の溶出部として、表記化合物を油状物として得た。215mg(45.8  
%)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.72-2.76(4H,m),2.92-2.96(4H,m),3.51(3H,s),3.77(2H,s),3.95(3  
20 H,s),5.22(2H,s),6.69-7.77(10H,m)

[実施例429]

3-メタンスルホニルオキシ-2-(2-メトキシフェニル)-6-[4-(2-  
メトキシメチルオキシ)ピペラジノー1-イルメチル]ピリジン (2-14)

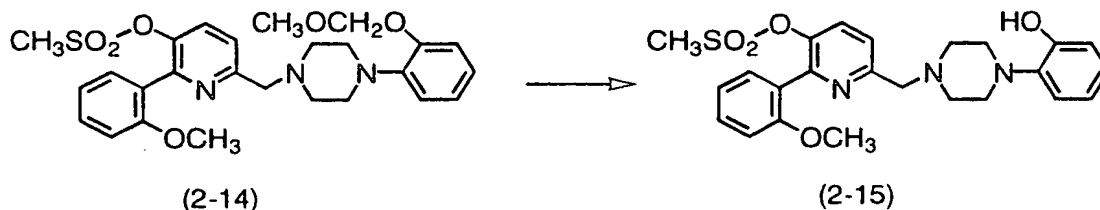


3-ヒドロキシ-2-(2-メトキシフェニル)-6-[4-(2-メトキシメチルオキシ)ピペラジノー1-イルメチル]ピリジン(2-13) 195 mg (0.448ミリモル)をテトラヒドロフラン4 mlに溶かし氷冷下、水素化ナトリウム22 mg (0.538ミリモル)を加え室温下40分間攪拌。ついで氷水で冷却し塩化メタンスルホニル56 mg (0.493ミリモル)を加え室温下2時間反応した。溶媒を減圧留去、残渣に塩化アンモニア水とクロロホルムを加え有機層を分離。硫酸マグネシウムで乾燥後アルミナ8 gで精製。クロロホルム-ヘキサン(2:1)混液で溶出して、3-メタンスルホニルオキシ-2-(2-メトキシフェニル)-6-[4-(2-メトキシメチルオキシ)ピペラジノー1-イルメチル]ピリジン(2-14)を油状物として203 mg (88.3%)得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.56(3H,s),2.73-2.78(4H,m),3.13-3.18(4H,m),3.51(3H,s),3.89(3H,s,&2H,s),5.22(2H,s),6.95-7.77(10H,m)

#### 15 [実施例 430]

6-[4-(2-ヒドロキシ)ピペラジノー1-イルメチル]-3-メタンスルホニルオキシ-2-(2-メトキシフェニル)ピリジン シュウ酸塩(2-15)



3-メタンスルホニルオキシ-2-(2-メトキシフェニル)-6-[4-(2-メトキシメチルオキシ)ピペラジノー1-イルメチル]ピリジン(2-14) 200 mg (0.39ミリモル)をメタノール5 mlに溶かし濃塩酸50 mgを加え40℃で、1時間加温した。溶媒を濃縮しアンモニア水でアルカリ性としク

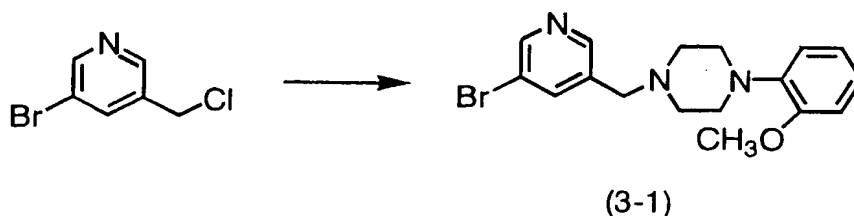
クロホルムで抽出。水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲル 8 g のカラムクロマトに付シクロホルム-メタノール (100 : 1) 混液の溶出部として、  
 6-[4-(2-ヒドロキシ)ピペラジノ-1-イルメチル]-3-メタンスルホ  
 ニルオキシ-2-(2-メトキシフェニル)ピリジン<sub>5</sub>を油状物として 153 mg  
 (83.6%) 得た。この油状物をアセトンに溶解し、1.1 等量に対応するシュウ酸のアセトン溶液を加えてシュウ酸塩とした。融点 190.5-193℃ (分解)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.56(3H,s),2.73-2.77(4H,m),2.93-2.97(4H,m),3.81(2H,s),3.83 (3  
 H,s),6.87-7.77(10H,m)

10

## [実施例 431]

1-(5-ブロモピリジン-3-イルメチル)-4-(2-メトキシフェニル)  
 ピペラジン (3-1)



15 5-ブromo-3-クロロメチルピリジン塩酸塩 (J. Heterocyclic Chem., 29, 971 (1992)., 1.50 g, 6.19 mmol) のアセトニトリル (10 ml) 懸濁液に、室温下ヨウ化カリウム (206 mg, 1.24 mmol)、炭酸カリウム (1.88 g, 13.6 mmol)、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン (1.43 g, 7.43 mmol) のアセトニトリル溶液 (15 ml) を加え、3 時間環流攪拌した。反応液を濾過した後、得られた残  
 20 査をアルミナカラムクロマトグラフィー (Merck alminiumoxide 90, 70-230 メッシュ) に付し、酢酸エチル:ヘキサン=1:1 の混合溶媒で溶出し、化合物 (3-1) (2.18 g, 97%) を得た。

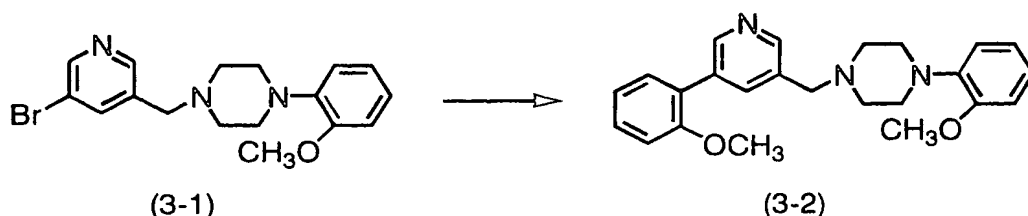
また化合物 (3-1) の一部をエーテルに溶解し、シュウ酸 (1 当量) を加えて  
 1-(5-ブromoピリジン-3-イルメチル)-4-(2-メトキシフェニル)  
 25 ピペラジン・1.0 シュウ酸塩を得た。

3-1: Colorless oil. Oxalate; colorless prisms, mp 225.0-230.0℃ (dec).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , free base)  $\delta$  2.60 - 2.74 (4H, m), 3.02 - 3.18 (4H, m), 3.58 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.84 - 7.04 (4H, m), 7.89 (1H, br s), 8.49 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz).

# 5 [実施例 4 3 2]

1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (5 - (2-メトキシフェニル) ピリジン - 3-イルメチル) ピペラジン (3-2)



10 1 - (5-ブロモピリジン - 3-イルメチル) - 4 - (2-メトキシフェニル) ピペラジン (364 mg, 1.01 mmol) を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、室温下 2-メトキシフェニルホウ酸 (183 mg, 1.24 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (58.0 mg, 0.05 mmol)、トリエチルアミン (304 mg, 3.00 mmol) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド溶液 (1 ml) を加え、100℃で19時間攪拌した。

15 反応液は溶媒を減圧下留去した後、クロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (Merck alminiumoxide 90, 70-230 メッシュ) に付し、酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 3 の混合溶媒で溶出し、化合物 (3-2) (270 mg, 69%) を得た。

20 また化合物 (3-2) の一部をエーテルに溶解し、シュウ酸 (1 当量) を加えて 1 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (5 - (2-メトキシフェニル) ピリジン - 3-イルメチル) ピペラジン・1.0 シュウ酸塩を得た。

3-2: Colorless oil. Oxalate; colorless prisms, mp 163.0-165.0℃.

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , free base)  $\delta$  2.64 - 2.84 (4H, m), 3.04 - 3.20 (4H, m), 3.69 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.84 - 7.09 (6H, m), 7.33 - 7.40 (1H, m), 7.88 (1H, br s), 8.52 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 8.69 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz).



## [実施例 4 3 3 - 4 3 6]

以下、実施例 4 3 2 と同様の方法で合成した 1 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - (5 - アリールピリジン - 3 - イルメチル) ピペラジン誘導体の融点、<sup>1</sup>H-NMR 値を表 4 3 に示した。

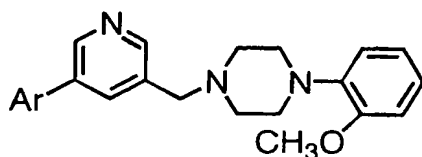
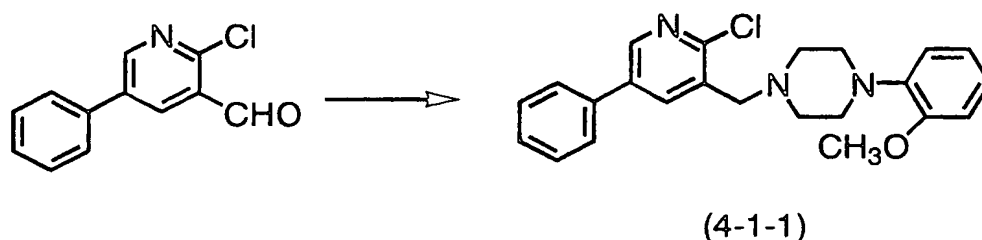


表 4 3

実施例 No	化合物 No	Ar	融点 °C	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ
433	3-3	phenyl	198.0 - 201.0 oxalate	2.62 - 2.78 (4H, m), 3.02 - 3.20 (4H, m), 3.68 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.84 - 7.02 (4H, m), 7.59 - 7.64 (2H, m), 7.91 (1H, br s), 8.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.76 (1H, d, J = 2.4 Hz)
434	3-4	3-methoxyphenyl	187.0 - 190.0 oxalate	2.58 - 2.78 (4H, m), 3.03 - 3.17 (4H, m), 3.68 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.84 - 7.03 (5H, m), 7.12 - 7.16 (1H, m), 7.18 - 7.22 (1H, m), 7.40 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.90 (1H, br s), 8.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz)
435	3-5	4-methoxyphenyl	206.0 - 210.0 oxalate	2.62 - 2.78 (4H, m), 3.02 - 3.20 (4H, m), 3.66 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.84 - 7.04 (6H, m), 7.52 - 7.58 (2H, m), 7.87 (1H, br s), 8.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz)
436	3-6	thiophen-3-yl	209.0 - 211.0 oxalate	2.64 - 2.78 (4H, m), 3.02 - 3.20 (4H, m), 3.65 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.84 - 7.02 (4H, m), 7.41 - 7.47 (2H, m), 7.55 - 7.57 (1H, m), 7.91 (1H, br s), 8.50 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.78 (1H, d, J = 2.1 Hz)

## [実施例 4 3 7]

- 10 1 - (2 - クロロ - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルメチル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン (4 - 1 - 1)



2-クロロ-3-ホルミル-5-フェニルピリジン (Tetrahedron Lett., 37, 8231, (1996)., 109 mg, 0.50 mmol) を 1,2-ジクロロエタン (2 ml) に溶解し、室温下 1-(2-メトキシフェニル) ピペラジン (96.0 mg, 0.50 mmol) の 1,2-ジクロロエタン溶液 (15 ml)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (95%, 134 mg, 0.60 mmol) を加え 8 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merk Kieselgel 60, 70-230 メッシュ) に付し、酢酸エチル : 5  
ヘキサン = 1 : 4 の混合溶媒で溶出し、化合物 (4-1-1) (191 mg, 97%) を得た。

また化合物 (4-1-1) の一部をエーテルに溶解し、シュウ酸 (1 当量) を加えて 1-(2-クロロ-5-フェニルピリジン-3-イルメチル)-4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン・1.0 シュウ酸塩を得た。

4-1-1: Colorless oil. Oxalate; colorless prisms, mp 158.0-159.0°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, free base) δ 2.78 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.13 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.69 (2H, s), 6.85 - 7.03 (4H, m), 7.39 - 7.60 (5H, m), 8.09 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.7 Hz).

#### [実施例 438]

実施例 437 と同様の操作を行い、1-(2-クロロ-5-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イルメチル)-4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン (4-1-2) を得た。

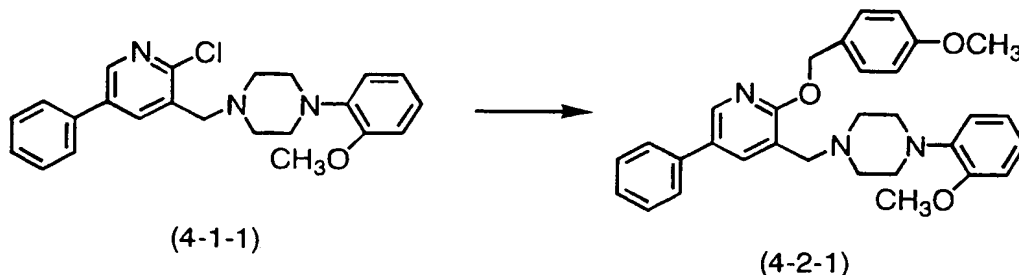
Colorless oil. Oxalate; colorless prisms, mp 168.0-169.0°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, free base) δ 2.72 - 2.83 (4H, m), 3.07 - 3.20 (4H, m), 3.74 (2H,

s), 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.84 - 7.09 (6H, m), 7.31 - 7.42 (2H, m), 8.03 - 8.10 (1H, m), 8.44 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz).

[実施例 4 3 9]

- 5 1 - (2 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルメチル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン (4 - 2 - 1)



- 60% 水素化ナトリウム (50.9 mg, 1.27 mmol) に室温下 4 - メトキシベンジルアルコール (180 mg, 1.30 mmol) の N,N - ジメチルホルムアミド溶液 (1 ml) を加え 5 分間攪拌した後、1 - (2 - クロロ - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルメチル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン (99.1 mg, 0.252 mmol) の N,N - ジメチルホルムアミド溶液 (2 ml) を加え、120℃で3時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出を行い、有機層は飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (Merck aluminiumoxide 90, 70-230 メッシュ) に付し、酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 10 の混合溶媒で溶出し、化合物 (4 - 2 - 1) (105 mg, 84%) を得た。

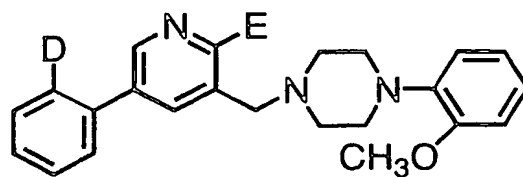
- また化合物 (4 - 2 - 1) の一部をエーテルに溶解し、シュウ酸 (1 当量) を加えて 1 - (2 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルメチル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン・1.0 シュウ酸塩 (4 - 4) を得た。

4-2-1: Colorless oil. Oxalate; colorless prisms, mp 168.0-170.0℃.

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , free base)  $\delta$  2.68 - 2.82 (4H, m), 3.04 - 3.16 (4H, m), 3.70 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.83 - 7.02 (6H, m), 7.32 - 7.59 (7H, m), 7.93 (1H, m), 8.31 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz).

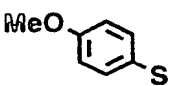

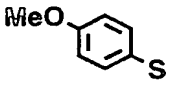
## [実施例 440 - 442]

以下、実施例 439 と同様の方法で合成した化合物の融点、 $^1\text{H-NMR}$  値を表 44 に示した。



5

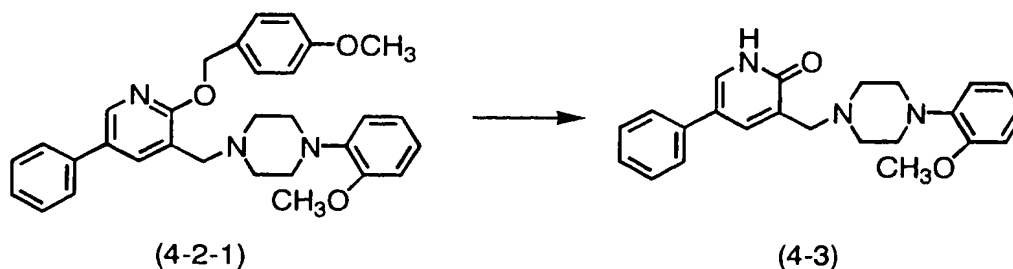
表 44

実施例 No	化合物 No	D	E	融点 $^{\circ}\text{C}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$
440	4-1-2	H		106.0 - 107.0 oxalate	2.72 - 2.86 (4H, m), 3.08 - 3.24 (4H, m), 3.73 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.84 - 7.04 (6H, m), 7.32 - 7.60 (7H, m), 7.86 (1H, br s), 8.53 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$ )
441	4-1-3	OMe		144.0 - 148.0 oxalate	2.60 - 2.80 (4H, m), 3.02 - 3.24 (4H, m), 3.69 (2H, s), 3.82 (6H, s), 3.85 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.83 - 7.07 (8H, m), 7.28 - 7.40 (2H, m), 7.42 - 7.46 (2H, m), 7.89 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$ )
442	4-1-4	OMe		142.0 - 144.0 free	2.60 - 2.85 (4H, m), 3.06 - 3.20 (4H, m), 3.72 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.84 - 7.05 (8H, m), 7.27 - 7.36 (2H, m), 7.47 - 7.53 (2H, m), 7.84 (1H, br s), 8.45 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$ )

## [実施例 443]

3 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イルメチル) - 5 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン (4 - 3)

10



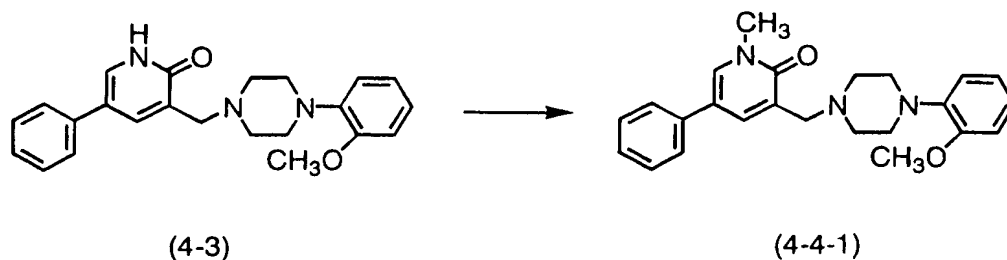
1 - (2 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 5 - フェニルピリジン - 3 - イル  
メチル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン (227 mg, 0.458 mmol) を  
酢酸 (2 ml) に溶解し、47% 臭化水素酸 (1.0 ml, 8.80 mmol) を加え 50℃ で  
5 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、5 規定水酸化ナトリウムでアルカリ性とし  
た後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで  
乾燥した後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィー (Merk Kieselgel 60, 70-230 メッシュ) に付し、クロロホルム : メタ  
ノール = 97 : 3 の混合溶媒で溶出し、化合物 (4-3) (109 mg, 63%) を得  
10 た。

Colorless prisms, mp 193.0-194.0℃.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, free base) δ 2.72 - 2.81 (4H, m), 3.03 - 3.14 (4H, m), 3.60  
(2H, s), 3.84 (3H, s), 6.85 - 7.03 (4H, m), 7.29 - 7.55 (5H, m), 7.63 (1H, d, J = 2.4  
Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.4 Hz).

#### [実施例 444]

3 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 - メチ  
ル - 5 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン (4-4-1)



60% 水素化ナトリウム (24.1 mg, 0.602 mmol) に室温下 3 - (4 - (2 - メ  
トキシフェニル) ピペラジン - 1 - イルメチル) - 5 - フェニル - 1H - ピリジ

ン-2-オン (200 mg, 0.533 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) を加え 5 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (91.0 mg, 0.641 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (1 ml) を加え、室温下 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出を行い、有機層は飽和食塩水  
 5 で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (Merck aluminiumoxide 90, 70-230 メッシュ) に付し、酢酸エチル：ヘキサン = 3 : 1 の混合溶媒で溶出し、化合物 (4-4-1) (96.5 mg, 47%) を得た。

Colorless prisms, mp 167.0-168.0°C.

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, free base) δ 2.72 - 2.84 (4H, m), 3.05 - 3.19 (4H, m), 3.65 (5H, s), 3.86 (3H, s), 6.83 - 7.02 (4H, m), 7.29 - 7.46 (6H, m), 7.77 (1H, d, J = 1.8 Hz).

#### [実施例 4 4 5]

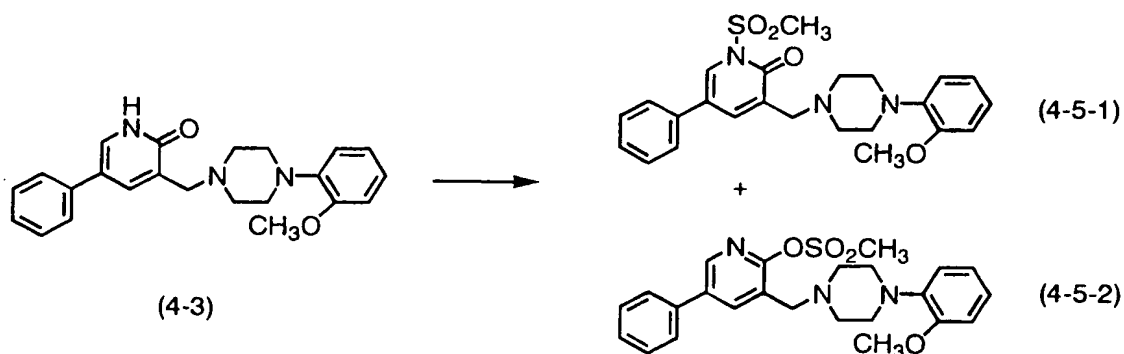
実施例 4 4 4 と同様の操作を行い、1-(4-メトキシベンジル)-3-(4-  
 15 (2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イルメチル)-5-フェニル-1H-  
 -ピリジン-2-オン (4-4-2) を得た。

Colorless prisms, mp 138.0-139.0°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, free base) δ 2.74 - 2.85 (4H, m), 3.05 - 3.20 (4H, m), 3.66 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.84 - 7.02 (6H, m), 7.28 - 7.44 (8H, m),  
 20 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz).

#### [実施例 4 4 6]

1-メタンスルホニル-3-(4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-  
 イルメチル)-5-フェニル-1H-ピリジン-2-オン (4-5-1) および  
 25 2-メタンスルホニルオキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン  
 -1-イルメチル)-5-フェニルピリジン (4-5-2)



60% 水素化ナトリウム (26.0 mg, 0.650 mmol) に室温下 3 - (4 - (2 - メ  
トキシフェニル) ピペラジン - 1 - イルメチル) - 5 - フェニル - 1 H - ピリジ  
ン - 2 - オン (223 mg, 0.593 mmol) の N,N - ジメチルホルムアミド溶液 (5 ml)  
5 を加え 5 分間攪拌した後、塩化メタンスルホン (75.0 mg, 0.655 mmol) の N,N -  
ジメチルホルムアミド溶液 (1 ml) を加え、室温下で 2 時間攪拌した。反応液  
に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出を行い、有機層は飽  
和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して得られ  
た残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (Merck aluminiumoxide 90, 70-230  
10 メッシュ) に付し、酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2 の混合溶媒で溶出し、溶出順  
に化合物 (4 - 5 - 1) (135 mg, 50%)、化合物 (4 - 5 - 2) (82.0 mg, 31%)  
を得た。

また化合物 (4 - 5 - 1) の一部をエーテルに溶解し、シュウ酸 (1 当量) を  
加えて 2 - メタンスルホンルオキシ - 3 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペ  
15 ラジン - 1 - イルメチル) - 5 - フェニルピリジン  $\cdot$  1.0 シュウ酸塩を得た。

Colorless oil. Oxalate; colorless prisms, mp 161.0-163.0°C.

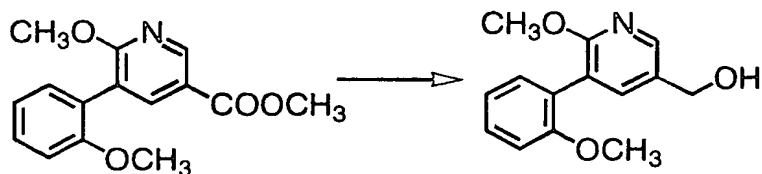
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , free base)  $\delta$  2.70 - 2.82 (4H, m), 3.02 - 3.20 (4H, m), 3.59 (3H, s), 3.76 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.84 - 7.03 (4H, m), 7.40 - 7.60 (5H, m), 8.16 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.42 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz).

20 Colorless prisms, mp 157.0-158.0°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , free base)  $\delta$  2.72 - 2.84 (4H, m), 3.05 - 3.24 (4H, m), 3.63 (2H, s), 3.69 (3H, s), 6.84 - 7.04 (4H, m), 7.35 - 7.50 (5H, m), 7.87 - 7.89 (1H, m), 8.01 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz).

## [実施例 4 4 7]

(6-メトキシ-5-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)メタノール (5-1)



(5-1)

5

5-(2-メトキシフェニル)-6-メトキシニコチン酸メチルエステル (J. Org. Chem., 49, 5237 (1984)., 1.32 g, 4.83 mmol) をトルエン (50 ml) に溶解し、 $-70^{\circ}\text{C}$  で水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (1.01 mmol/ml, 11.6 ml, 11.7 mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応液にメタノールを加え、1 規定塩酸で弱酸性とし、クロロホルムで抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merk Kieselgel 60, 70-230 メッシュ) に付し、酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1 の混合溶媒で溶出し、化合物 (5-1) (1.22 g, 100%) を得た。

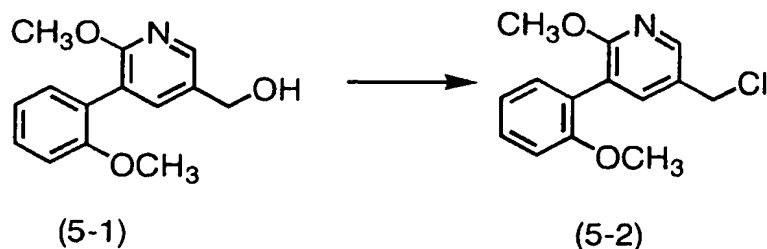
15 Colorless oil

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.78 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.98 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.01, (1H, dt,  $J = 7.5, 0.9$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.35 (1H, dt,  $J = 7.5, 0.9$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz).

## 20 [実施例 4 4 8]

5-クロロメチル-2-メトキシ-3-(2-メトキシフェニル)ピリジン (5-2)





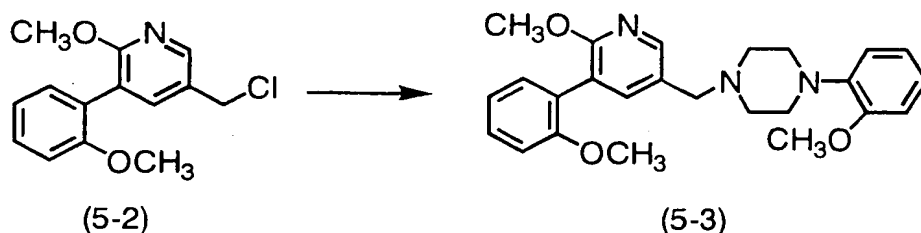
(6-メトキシ-5-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)メタノール (1.14 mg, 4.65 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、室温下塩化チオニル (1.17 g, 9.84 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2 ml) を加え、5  
 5 0℃で1時間攪拌した。反応液は減圧下溶媒を留去し、氷を加え、クロロホルムで抽出を行い、有機層は飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merk Kieselgel 60, 70-230 メッシュ) に付し、酢酸エチル：ヘキサン＝1：6の混合溶媒で溶出し、化合物 (5-2) (809 mg, 66%) を得た。

10 Colorless needles, mp 66.0-67.0℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.78 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.97 - 7.05 (2H, m), 7.26 (1H, dd, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.36 (1H, dt, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.7 Hz).

15 [実施例 449]

1-(6-メトキシ-5-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イルメチル)-4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン (5-3)



20 5-クロロメチル-2-メトキシ-3-(2-メトキシフェニル)ピリジン (191 mg, 0.725 mmol) のアセトニトリル (4 ml) 溶液に、室温下ヨウ化カリウム (24.0

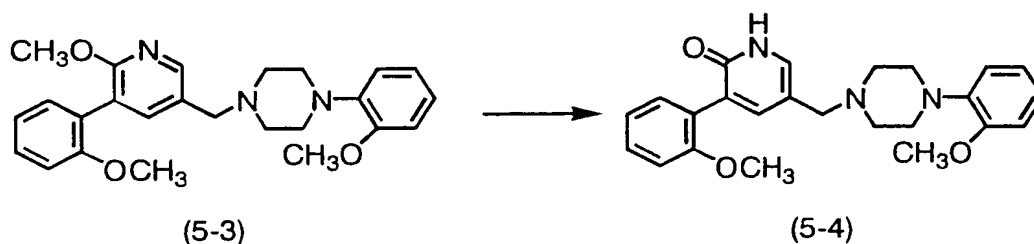
mg, 0.145 mmol)、炭酸カリウム (120 mg, 0.870 mmol)、1-(2-メトキシフェニル) ピペラジン (167 mg, 0.871 mmol) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を加え、2 時間環流攪拌した。反応液を濾過した後、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (Merck aluminiumoxide 90, 70-230 メッシュ) に付し、  
 5 酢酸エチル：ヘキサン=1：4 の混合溶媒で溶出し、化合物 (5-3) (268 mg, 97%) を得た。

Colorless prisms, mp 144.0-145.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.62 - 2.74 (4H, m), 3.00 - 3.16 (4H, m), 3.58 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.84 - 7.05 (6H, m), 7.26 - 7.38 (2H, m), 7.58  
 10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[実施例 450]

3-(2-メトキシフェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル)-1H-ピリジン-2-オン (5-4)



15

1-(6-メトキシ-5-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イルメチル)-4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン (2.43 g, 5.80 mmol) を濃塩酸 (10 ml) に溶解し、100°C で 3 時間攪拌した。反応液に氷を加え、5 規定水酸化ナトリウムでアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merk Kieselgel 60, 70-230 メッシュ) に付し、クロロホルム：メタノール=97：3 の混合溶媒で溶出し、化合物  
 20 (5-4) (1.71 g, 73%) を得た。

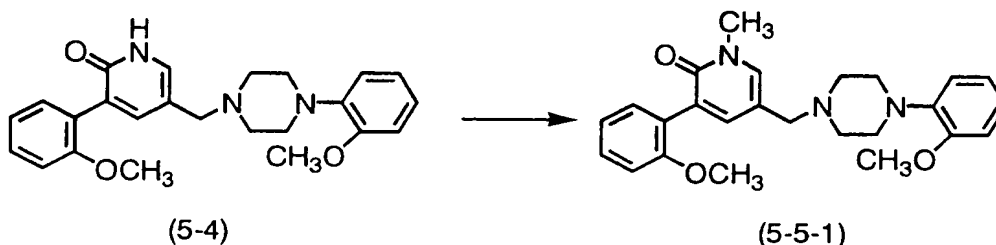
Colorless prisms, mp 207.0-208.0°C

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.60 - 2.80 (4H, m), 2.98 - 3.15 (4H, m), 3.45 (2H, s), 3.78

(3H, s), 3.85 (3H, s), 6.85 - 7.06 (6H, m), 7.27 (1H, dd, J = 7.2, 1.8 Hz), 7.34 (1H, dt, J = 7.2, 1.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[実施例 4 5 1]

- 5      3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (5 - 5 - 1)



- 60% 水素化ナトリウム (23.3 mg, 0.583 mmol) に室温下 3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン (214 mg, 0.529 mmol) の N,N - ジメチルホルムアミド溶液 (4 ml) を加え 30 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (82.5 mg, 0.581 mmol) の N,N - ジメチルホルムアミド溶液 (1 ml) を加え、室温下で 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出を行い、有機層は飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (Merck alminiumoxide 90, 70-230 メッシュ) に付し、酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1 の混合溶媒で溶出し、化合物 (5 - 5 - 1) (198 mg, 89%) を得た。
- 15

Colorless prisms, mp 127.0-129.0°C

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.60 - 2.74 (4H, m), 3.02 - 3.16 (4H, m), 3.36 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.84 - 7.03 (6H, m), 7.27 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.30 - 7.38 (3H, m), 7.46 (1H, d, J = 1.8 Hz).
- 20

[実施例 4 5 2]

- 実施例 4 5 1 と同様の操作を行い、1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イ
- 25

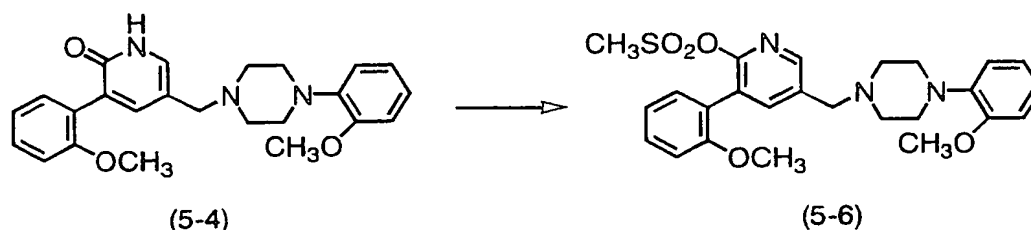
ルメチル) - 1 H-ピリジン-2-オン (5-5-2) を得た。

Colorless prisms, mp 115.0-116.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.54 - 2.72 (4H, m), 2.98 - 3.16 (4H, m), 3.32 (2H, s),  
3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.84 - 7.03 (8H,  
5 m), 7.23 - 7.45 (6H, m).

[実施例 4 5 3]

2-メタンスルホニルオキシ-3-(2-メトキシフェニル)-5-(4-(2-  
メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン (5-6) の合成



10

60% 水素化ナトリウム (23.9 mg, 0.598 mmol) に室温下 3-(2-メトキシ  
フェニル)-5-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル)  
-1 H-ピリジン-2-オン (202 mg, 0.497 mmol) の N,N-ジメチルホルムア  
ミド溶液 (4 ml) を加え 10 分間攪拌した後、塩化メタンスルホニル (67.0 mg,  
15 0.585 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (1 ml) を加え、室温下で 1 時  
間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出  
を行い、有機層は飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶  
媒を留去して得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (Merck  
aluminiumoxide 90, 70-230 メッシュ) に付し、酢酸エチル：ヘキサン=1：3 の  
20 混合溶媒で溶出し、化合物 (5-6) (113 mg, 47%) を得た。

また化合物 (5-6) の一部をエーテルに溶解し、シュウ酸 (1 当量) を加えて  
2-メタンスルホニルオキシ-3-(2-メトキシフェニル)-5-(4-(2-  
メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン・1.0 シュウ酸  
塩を得た。

25 .Colorless oil. Oxalate; colorless powder, mp 178.0-179.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, free base)  $\delta$  2.60 - 2.76 (4H, m), 3.02 - 3.18 (4H, m), 3.46 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.84 - 7.07 (6H, m), 7.24 - 7.29 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.1 Hz).

## 5 (試験例)

ヒト 5-HT<sub>7</sub> 受容体 [Bard J.A.ら、*J. Biol. Chem.* **268** (1993) 23422-23426] を発現させた HEK293 細胞から得られた細胞膜標本と 1 nM の [<sup>3</sup>H]5HT および数濃度の被験化合物の混合物をそれぞれ 25℃で 120 分間インキュベーションした後、Whatman GF/C フィルター上に吸引濾過する。液体シンチレーションカウンターで  
10 フィルター上の放射活性を測定し、特異的 [<sup>3</sup>H]5HT 結合に対する被験化合物の 50 % 阻害濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を算出し、Cheng-Prusoff [*Biochem. Pharmacol.* **22** (1973) 3099-3108] の式  $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$  から K<sub>i</sub> 値を求めた。[L]は用いたラジオリガンドの濃度、K<sub>d</sub> は解離常数を示す。

表 4 5

化合物 No	K <sub>i</sub> 値(nM)	化合物 No	K <sub>i</sub> 値(nM)	化合物 No	K <sub>i</sub> 値(nM)
1-2	57	1-128	25	1-152	18
1-52	35	1-130	30	1-164	9.2
1-63	35	1-131	26	1-165	17
1-81	56	1-132	38	1-166	24
1-84	63	1-133	47	1-167	22
1-85	37	1-134	58	1-168	25
1-86	20	1-135	32	1-169	30
1-87	36	1-138	27	1-170	44
1-109	16	1-140	40	1-171	10
1-117	15	1-143	26	1-178	28
1-118	23	1-145	19	1-182	28
1-125	25	1-147	37	2-12	160
1-126	32	1-149	16	4-11	46
1-127	26	1-151	37	5-6	53

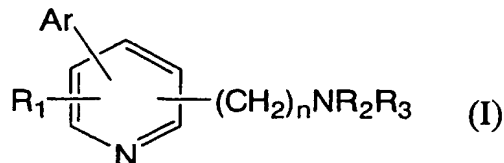
15

## 産業上の利用可能性

本発明化合物は、セロトニン受容体の中でも特に 5-HT<sub>7</sub> (5-Hydroxytryptamine<sub>7</sub>) 受容体に作用する化合物であり、概日リズム障害治療薬、老人性睡眠障害治療薬、抗うつ薬、抗不安薬、循環器障害治療薬、片頭痛治療薬、鎮痛薬等  
20 として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I) :



5 (式中、

Ar は置換又は非置換のアリールまたは置換又は非置換のヘテロアリール :

R<sub>1</sub> はハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、ア

ルキルチオ、アルケニルチオ、置換又は非置換のアルキルスルホニルオキシ、ア

ルケニルスルホニルオキシ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アル

10 キルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルケニルスルホニルオ

キシ、置換又は非置換のアリールアルキルオキシ、置換又は非置換のアリールア

ルキルチオ、置換又は非置換のアリールチオ、置換又は非置換のヘテロアリール

アルキルオキシ、置換又は非置換のアリールスルホニルオキシ、ヘテロアリール

スルホニルオキシ、-OSO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-OCONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-OCSNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>8</sub>)-

15 (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> (R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、それぞれ独立して水素原子、アルキル、または

R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> はいっしょになって隣接する窒素原子とともに置換又は非置換のヘ

テロ環基を形成してもよい : R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は、それぞれ独立して水素原子、置換

又は非置換のアルキル、または R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> はいっしょになって隣接する窒素原

子とともに置換又は非置換のヘテロ環基を形成してもよい : R<sub>8</sub> は、水素原子また

20 はアルキル : p は、2 ~ 4 の整数 : R<sub>9</sub> および R<sub>10</sub> は、それぞれ独立して水素原子

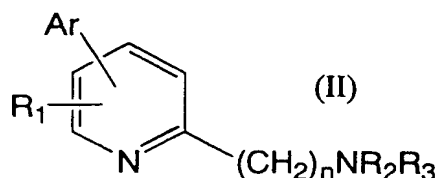
またはアルキル) :

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、それぞれ独立して水素原子、置換又は非置換のアルキル、またはR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はいっしょになって隣接する窒素原子とともに置換又は非置換のヘテロ環基を形成してもよい :

5 n は、1 ~ 6 の整数 :

但し、Ar が置換又は非置換のヘテロアリールの場合、R<sub>1</sub>はアルキル、アルケニル又はハロゲンのいずれでもない。) で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物。

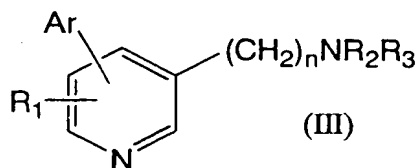
2. 一般式 (II) :



10

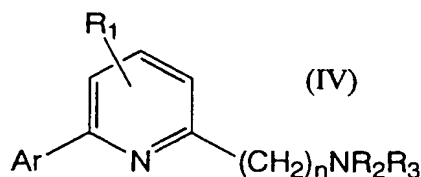
(式中、各記号は前記と同義) で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物、である請求項1記載の化合物。

3. 一般式 (III) :



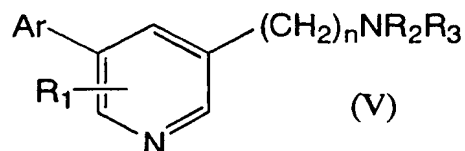
15 (式中、各記号は前記と同義) で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物である、請求項1記載の化合物。

4. 一般式 (IV) :



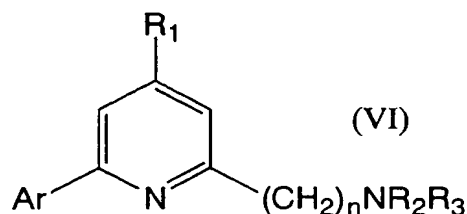
20 (式中、各記号は前記と同義) で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物である、請求項2記載の化合物。

## 5. 一般式 (V)



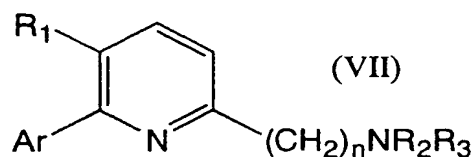
(式中、各記号は前記と同義) で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物である、請求項 3 記載の化合物。

## 5 6. 一般式 (VI)



(式中、各記号は前記と同義) で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物である、請求項 4 記載の化合物。

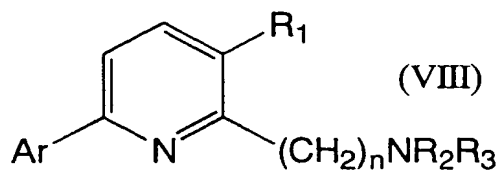
## 7. 一般式 (VII) :



10

(式中、各記号は前記と同義) で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物である、請求項 4 記載の化合物。

## 8. 一般式 (VIII) :

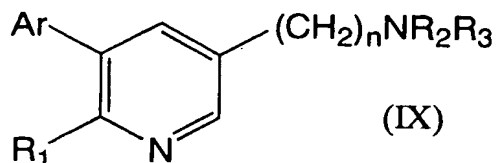


15

(式中、各記号は前記と同義) で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物である、請求項 4 記載の化合物。

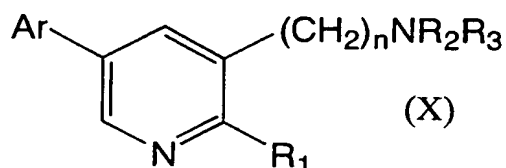
## 9. 一般式 (IX) :





(式中、各記号は前記と同義) で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物である、請求項 5 記載の化合物。

5 10. 一般式 (X) :



(式中、各記号は前記と同義) で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物である、請求項 5 記載の化合物。

11. Ar が置換又は非置換のアリール: R<sub>1</sub> がアルキルスルホニルオキシ、置換又は非置換のアリールアルキルオキシ、-OSO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、又は-CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> (R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> はそれぞれ独立して水素又はアルキル): R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が一緒になって隣接する窒素原子と共に置換又は非置換のヘテロ環基を形成する: n が 1 である、請求項 6 記載の化合物。

12. Ar が置換フェニル: R<sub>1</sub> がアルキルスルホニルオキシ又は置換ベンジルオキシ: R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が一緒になって隣接する窒素原子と共に置換ピペラジノを形成する、請求項 11 記載の化合物。

13. 置換ピペラジノが置換フェニルピペラジノ又はベンゾフラン-7-イルピペラジノである、請求項 12 記載の化合物。

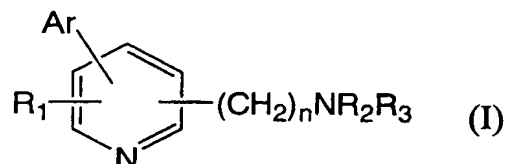
14. Ar が 3-ヒドロキシフェニル、3-アルコキシフェニル又は 3-ハロゲンフェニル: R<sub>1</sub> がメチルスルホニルオキシ: R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が一緒になって隣接する窒素原子と共に、4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジノを形成する、請求項 11 記載の化合物。

15. Ar が 3-ヒドロキシフェニル、3-メトキシフェニル又は 3-フルオロフェニル: R<sub>1</sub> がメチルスルホニルオキシ: R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が一緒になって隣接する窒素原子と共に、4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジノを形成する、請求

項 1 1 記載の化合物。

1 6 . 請求項 1 から請求項 1 5 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬。

1 7 . 一般式 (I) :



5

(式中、

Ar は置換又は非置換のアリールまたは置換又は非置換のヘテロアリール :

R<sub>1</sub> は水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキルチオ、アルケニルチオ、アルキルスルホニルオキシ、アルケニルス

10 ルホニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルケニルスルホニルオキシ、

置換又は非置換のアリールアルキルオキシ、置換又は非置換のアリールアルキル

チオ、置換又は非置換のアリールチオ、置換又は非置換のヘテロアリールアルキ

ルオキシ、置換又は非置換のアリールスルホニルオキシ、ヘテロアリールスルホ

15 ニルオキシ、-OSO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-OCONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-OCSNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(R<sub>8</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>

-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> (R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、それぞれ独立して水素原子、アルキル、または R<sub>4</sub> お

よび R<sub>5</sub> はいっしょになって隣接する窒素原子とともに置換又は非置換のヘテロ

環基を形成してもよい : R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は、それぞれ独立して水素原子、置換又は

非置換のアルキル、または R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> はいっしょになって隣接する窒素原子と

20 とともに置換又は非置換のヘテロ環基を形成してもよい : R<sub>8</sub> は、水素原子またはア

ルキル：p は、2～4の整数：R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は、それぞれ独立して水素原子またはアルキル)：

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、それぞれ独立して水素原子、置換又は非置換のアルキル、またはR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はいっしょになって隣接する窒素原子とともに置換又は非置換の

5 ヘテロ環基を形成してもよい：

n は、1～6の整数)で表される化合物、もしくは薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物を含有する、セロトニン受容体結合剤。

18. 請求項1から請求項15のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するセロトニン受容体結合剤。

10 19. 5-HT<sub>7</sub>受容体に対して親和性を有する、請求項18記載のセロトニン受容体結合剤。

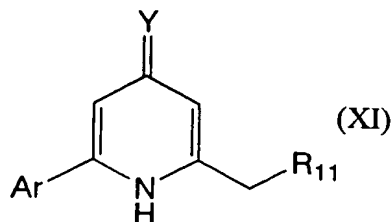
20. 5-HT<sub>7</sub>受容体のアゴニストである、請求項19記載のセロトニン受容体結合剤。

21. 概日リズム障害治療薬として有用な、請求項17～20のいずれかに記載  
15 のセロトニン受容体結合剤。

22. 老人性睡眠障害治療薬として有用な、請求項17～20のいずれかに記載のセロトニン受容体結合剤。

23. 抗うつ薬、抗不安薬、循環器障害治療薬、片頭痛治療薬、または鎮痛薬として有用な、請求項17または18記載のセロトニン受容体結合剤。

20 24. 一般式 (XI)：



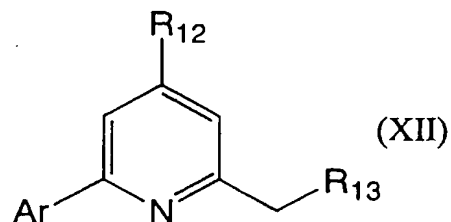
(式中、

Yは酸素原子又は硫黄原子：

R<sub>11</sub>はハロゲン又は-NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>：

25 その他記号は前記と同義)で表される化合物またはその塩。

25. 一般式 (XII) :



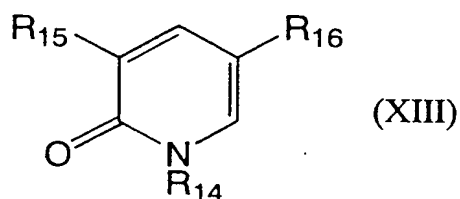
(式中、

R<sub>12</sub>はアルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アルケ  
5 ニルスルホニルオキシ、又は置換若しくは非置換のアリールアルキルオキシ :

R<sub>13</sub>はアセチルオキシ、ヒドロキシ又はハロゲン :

その他記号は前記と同義)で表される化合物またはその塩。

26. 一般式 (XIII) :



10 (式中、

R<sub>14</sub>は水素原子、アルキル、アルケニル、アリールアルキル、ヘテロアリールア  
ルキル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アリールスルホニル又は  
ヘテロアリールスルホニル :

R<sub>15</sub> および R<sub>16</sub> の一方は Ar を示し、他方は -CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> を示す : その他記号は前記  
15 と同義)で表される化合物またはその塩。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05561

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07213/38, 213/63, 213/70, 213/71, 213/89, 401/04, 405/14, 409/04, A61K31/44, 31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D213/00-89, 401/00-14, 409/00-04, A61K31/00-495

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 3-141270, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 June, 1991 (17. 06. 91) & EP, 417751, A & US, 5364871, A & US, 5371097, A	1, 2, 4, 6 3, 5, 7-26
X A	MUKKALA, V.; KANKARE, J.J. New 2,2'-Bipyridine Derivatives and Their Luminescence Properties with Europium (III) and Terbium (III) Ions Helvetica Chimica Acta, Vol. 75, p.1578-1592 (1992)	1, 2, 4, 6-8 3, 5, 9-26
X A	JP, 3-500249, A (PHARMACIA AB), 24 January, 1991 (24. 01. 91) & WO, 90/00623, A & EP, 386180, A	25 1-24, 26
X A	VAINS, J.B.; PAPET, A.L.; MARSURA, A. New Symmetric and Unsymmetric Polyfunctionalized 2,2'-Bipyridines J. Heterocyclic Chem., Vol. 31, p.1069-1077 (1994)	25 1-24, 26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
23 February, 1998 (23. 02. 98)Date of mailing of the international search report  
2 March, 1999 (02. 03. 99)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05561

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	VACHER, B.; BONNAUD, B.; FUNES, P.; JUBAULT, N.; KOEK, W.; ASSIE, M.; COSI, C. Design and Synthesis of a Series of 6-Substituted 2-pyridinylmethylamine Derivatives as Novel, High-affinity, Selective Agonists at 5-HT <sub>1A</sub> Receptors. J. Med. Chem., Vol. 41, No. 25, p.5070-5083 (1998 December 3)	1-26
A	WO, 95/28400, A1 (GLAXO GROUP LTD), 26 October, 1995 (26. 10. 95) & AU, 9523439, A	1-26
A	DE, 4226527, A (MERCK PATENT GMBH), 17 February, 1994 (17. 02. 94) & EP, 586855, A2 & JP, 6-184140, A	1-26

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP98/05561

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 1, 16-23  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
In claim 1, the Ar group in the general formula of the compounds is merely defined as "optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl" and the positions of the three substituents on the pyridine ring are not specified. Thus, the above compounds include a remarkably broad
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05561

Continuation of Box No. I of continuation of first sheet (1)

range of compounds. Concerning the compounds disclosed in claim 1, therefore, prior art documents have been searched on compounds wherein the locations of the substituents are specified as disclosed in claims 2 to 15. The same applies to claims dependent on claim 1, and claim 17 and claims dependent thereon.



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/05561

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>6</sup> C07213/38, 213/63, 213/70, 213/71, 213/89, 401/04, 405/14, 409/04, A61K31/44, 31/495

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>6</sup> C07D213/00-89, 401/00-14, 409/00-04, A61K31/00-495

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP, 3-141270, A (藤沢薬品工業株式会社) 17. 6月. 1991 (17. 06. 91) &EP, 417751, A &US, 5364871, A &US, 5371097, A	1, 2, 4, 6 3, 5, 7-26
X A	MUKKALA, V. ; KANKARE, J. J. -New 2, 2'-Bipyridine Derivatives and Their Luminescence Properties with Europium(III) and Terbium(III) Ions Helvetica Chimica Acta, Vol. 75, p. 1578-1592 (1992)	1, 2, 4, 6-8 3, 5, 9-26

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23. 02. 98

国際調査報告の発送日

02.03.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵



4 C

9 1 6 4

電話番号 03-3581-1101 内線 6439

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP, 3-500249, A (PHARMACIA AB) 24. 1月. 1991 (24. 01. 91) &WO90/00623, A &EP386180, A	25 1-24, 26
X A	VAINS, J. B. ; PAPET, A. L. ; MARSURA, A. New Symmetric and Unsymmetric Polyfunctionalized 2,2'-Bipyridines J. Heterocyclic Chem., Vol. 31, p. 1069-1077 (1994)	25 1-24, 26
PA	VACHER, B. ; BONNAUD, B. ; FUNES, P. ; JUBAULT, N. ; KOEK, W. ; ASSIE, M. ; COSI, C. Design and Synthesis of a Series of 6-Substituted 2-pyridinylmethylamine Derivatives as Novel, High-affinity, Selective Agonists at 5-HT1A Receptors. J. Med. Chem., Vol. 41, No. 25, p. 5070-5083 (1998 Decmber 3)	1-26
A	WO, 95/28400, A1 (GLAXO GROUP LTD) 26. 10月. 1995 (26. 10. 95) &AU, 9523439, A	1-26
A	DE, 4226527, A (MERCK PATENT GMBH) 17. 02月. 1994 (17. 02. 94) &EP, 586855, A2 &JP, 6-184140, A	1-26

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

## 法第 8 条

第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. ☒ 請求の範囲 1、16-23 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

請求の範囲 1 では、その化合物の一般式における基 A<sub>r</sub>につき、単に「置換又は非置換のアリールまたは置換又は非置換のヘテロアリール」とのみ定義し、ピリジン環上の 3 つの置換基の置換位置が不特定であるため、非常に広範囲の化合物を含んでいる。そのため、請求の範囲 1 に記載された化合物については、  
(続きアリ)

3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願  
人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(第 I 欄の読み)

置換基の置換位置を請求の範囲 2-15 に記載のように特定されたものについて、先行技術文献調査を行った。請求の範囲 1 を引用する請求の範囲および、請求の範囲 17 ~~これ~~を引用する請求の範囲についても、同様である。